UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951-1952

N° 57

Contribution à l'étude de la sensibilité microbienne aux anti-bactériens chez les malades urinaires

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 28 Mars 1952

PAR

Pierre CHARPENTIER

né le 3 Décembre 1926 à Salies de Béarn (B. P.)

Jury : MM. DARGET, Professeur ..... Président
DE GRAILLY, Professeur ..... Juges
MAGENDIE, Professeur ..... Juges
LANGE, Agrégé ..... Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE DU NONTRONNAIS
J. BARBEZIEUX, Sr
6, rue Sainte-Eugénie, 6

1952

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951-1952

N° 57

Contribution à l'étude de la sensibilité microbienne aux anti-bactériens chez les malades urinaires

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 28 Mars 1952

PAR

Pierre CHARPENTIER

né le 3 Décembre 1926 à Salies de Béarn (B. P.)

Jury

MM. DARGET, Professeur..... Président

DE GRAILLY, Professeur..... } Juges

MAGENDIE, Professeur ..... } Juges

LANGE, Agrégé..... } Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE DU NONTRONNAIS
J. BARBEZIEUX, Sr
6, rue Sainte-Eugénie, 6

1952

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE

DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF, CRUCHET, DUPERIE, CHELLE

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N... / CREYX
Clinique chirurgicale	PAPIN / MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAC[illegible]DIE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	N...
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	N...
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Médecine expérimentale	AUBERTIN
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique des maladies infectieuses	N...
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	BROUSTET

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

MESNARD (Pharmacie)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER

	MM.
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER
Pharmacie (3e section)	CAZAUX

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	SARIC / DUBARRY / F.-J. TRAISSAC / BERGOUIGNAN / LENG-LEVY
Chirurgie générale	POUYANNE / LAUMONIER / CHAVANNAZ
Chimie biologique	N...
Obstétrique	MAHON / CHASTRUSSE

	MM.
Ophtalmologie	BESSIERE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Histologie	N...
Médecine légale et médecine du travail	VERGER
Pédiatrie et puériculture	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD
Urologie	LANGE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI / COUSTOU
Anatomie	RIGAUD
Chimie minérale	BABIN
Cryptogamie	LAUBIE

	MM.
Pharmacie galénique	N...
Organographie et physiologie végétale	TEMPÈRE
Chimie biologique	NEUZIL
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER / VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536508_0013

À LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

À LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

que l'exemple donné par sa vie toute consacrée au Devoir nous serve de guide.

À MA MÈRE

en témoignage de l'amour que je lui porte et en reconnaissance pour tout ce que je lui dois.

A MES ONCLES ET TANTES

A MES COUSINS ET COUSINES

A MA COUSINE LE DOCTEUR JACQUELINE MOUSQUES

A MON COUSIN LE DOCTEUR ANDRE DOMERCQ

en témoignage de l'amitié fraternelle qui nous lie.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS, A MES CAMARADES

AU LABORATOIRE

BONDONNY, CASTETS, BALLAN, DEMANGE ET LEGER

qui nous a fourni les résultats des examens de laboratoire.

Nous remercions tout particulièrement le Docteur CASTETS. Il nous a donné très amicalement de précieux conseils à propos d'une technique qu'il connaît parfaitement.

AU DOCTEUR BALLANGER

Chef de Clinique à la Faculté

en remerciement pour l'accueil si aimable qu'il a toujours su me réserver et pour les conseils qu'il m'a donnés.

A MES MAITRES DE LA FACULTE

ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MES MAITRES DES HOPITAUX DU MAROC

A NOTRE JURY

Monsieur le Professeur agrégé LANGE

Chirurgien des hôpitaux

Monsieur le Professeur MAGENDIE

Professeur de clinique gynécologique

Chirurgien des hôpitaux

Croix de guerre

Officier d'Académie

Monsieur le Professeur de Grailly

Professeur d'anatomie pathologique

et microscopie clinique

Médecin des hôpitaux

Membre correspondant de la Société Médicale

des Hôpitaux de Paris

Médecin de la Fondation Bergonié (Centre anticancéreux)

Officier de l'Instruction publique

Croix des Services militaires volontaires

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DARGET

Professeur de Clinique des maladies des voies urinaires

Chirurgien des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'honneur

Croix de guerre

Officier de l'Instruction publique

dont la haute autorité s'allie à une grande bienveillance.

Il nous a fait un grand honneur en acceptant la présidence de cette thèse.

Nous lui adressons l'expression de notre respectueuse gratitude.

Contribution à l'étude de la sensibilité microbienne aux anti-bactériens chez les malades urinaires

INTRODUCTION

Depuis l'introduction en thérapeutique du premier sulfamide par Dogmak, en 1935, la découverte d'un nombre croissant d'anti-bactériens, soit chimiques, soit d'origine végétale, a considérablement augmenté la puissance des thérapeutiques anti-infectieuses.

Devant chaque tableau d'infection, le clinicien va donc devoir choisir la médication à appliquer. C'est pour cela que les indications générales de chaque anti-bactérien ont été précisées.

Dans un cas précis et urgent, tel, par exemple, une méningite tuberculeuse ou une infection à bacille d'Eberth, la réaction sera immédiate et l'on prescrira streptomycine dans le premier cas ou chloromycétine dans le second.

Certains auteurs, en particulier l'école danoise et, en France, Grenier, préconisent une thérapeutique mixte et massive d'emblée dans les cas aigus pour, suivant leur expression, « surclasser » le germe en cause.

Restent de nombreux cas où l'on n'obtient pas de résultat malgré l'administration d'un anti-bactérien en suivant les indications générales d'application. Ici intervient la notion de plus ou moins grande sensibilité d'une souche d'un même germe par rapport à un anti-bactérien donné. La méthode qui consiste à changer d'anti-bactérien jusqu'à l'obtention de la guérison doit être proscrite. Cela entraîne, en effet, pour le malade, des dépenses non négligeables vu la cherté des produits. D'autre part, on a signalé l'augmentation de la résistance à divers anti-bactériens après une cure d'un autre produit.

Pour éliminer ces inconvénients majeurs, la collaboration du laboratoire est indispensable. Si, dans les cas aigus, dont nous parlions tout à l'heure, le laboratoire ne fait que confir-

mer ou modifier légèrement la conduite du traitement, dans une affection chronique, il la fixe. Les diverses méthodes employées pour tester la sensibilité des germes aux anti-bactériens ont donc surtout une valeur clinique d'indication. En même temps que ces examens, il est bon de connaître les concentrations sanguines et urinaires obtenues après administration d'une certaine dose de produit. La détermination précise du germe peut passer au second plan dans l'ordre chronologique et n'avoir de valeur que lorsque s'imposent des mesures prophylactiques. Après avoir fixé la sensibilité du germe à chaque anti-bactérien, il est possible d'essayer l'action d'un mélange d'anti-bactériens. On peut voir ainsi, si l'effet obtenu est meilleur. Cette recherche est d'ailleurs dans la ligne actuelle de la thérapeutique où, de plus en plus, sont préconisées les associations d'anti-bactériens.

Le biologiste qui nous a inspiré ce travail nous a cité quelques cas précis où la détermination de la sensibilité a permis d'obtenir d'excellents résultats dans des affections graves.

Une jeune femme dans le coma entre à l'hôpital. Elle présente des signes méningés nets et son liquide céphalo-rachidien est « purée de pois ». L'examen bactériologique révèle la présence d'un colibacille. Elle guérit en huit jours après traitement par la chloromycétine indiquée par la recherche « in vitro » de la sensibilité.

Un cas d'ostéomyélite chronique traîne depuis un an, malgré tous les traitements. On isole d'un foyer de suppuration un staphylocoque auréus présentant une sensibilité limite à l'auréomycine. Ce produit donné à fortes doses a permis d'obtenir un résultat excellent.

Dans une crèche de la région bordelaise, une épidémie d'érythrodermie infectieuse durait depuis deux ans sans interruption. L'isolement d'un streptocoque présent dans les lésions

et sensible « in vitro » à la chloromycétine et à l'auréomycine a permis d'instituer un traitement curateur.

Nous intéressant tout particulièrement à l'urologie, nous avons choisi de rapporter dans ce travail une soixantaine d'observations choisies parmi de nombreux cas. Elles nous ont paru mettre en relief l'intérêt que présente, en clinique, l'application de cette méthode de test de laboratoire. Qu'il nous soit permis de remercier ici M. le Professeur Darget pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée dans ce travail.

La plupart des observations citées sont relatives à des malades chroniques. Ces derniers sont porteurs, comme si souvent en urologie, de malformations constitutionnelles ou acquises de l'arbre urinaire. Ce sont donc tous des malades relevant du spécialiste urinaire et justiciables pour la plupart de traitements chirurgicaux, soit curateurs, soit palliatifs. Ils ont été soumis à des thérapeutiques variées et nombreuses et rentrent donc bien dans la catégorie des « chroniques » que nous fixions au début de ce chapitre.

Nous avons adopté le plan suivant :

1. Introduction.
2. Indications générales des anti-bactériens.
3. Les techniques de laboratoire employées.
4. Les observations.
5. Les commentaires sur les cas cités.
6. Conclusions.

Nous espérons que ce modeste travail si incomplet sur de nombreux points pourra, toutefois, servir à développer l'emploi d'une technique qui paraît à l'heure actuelle s'imposer de plus en plus : la recherche du taux de sensibilité des germes aux anti-bactériens.

INDICATIONS GENERALES DES ANTI-BACTERIENS

Dans ce chapitre, nous passerons en revue les divers antibactériens employés chez les malades urinaires dont nous avons étudié l'action sur les germes des malades de nos observations. Nous insisterons sur ceux qui ont montré « in vitro » des résultats importants.

I. — Les sulfamides

Actuellement, la tendance est de restreindre leur utilisation dans le traitement des infections urinaires. La raison en est dans le danger d'une cristallisation à l'intérieur des voies d'excrétion. Deux produits sont cependant intéressants par leur action.

a) Le Sulfaméthylthiodiazol (Rufol) actif sur l'Eschérichia Coli lorsque celui-ci est seul et que l'affection déterminée par sa présence est récente. Son indication optima est constituée par la pyélonéphrite gravidique.

b) Le N U 445 (Gantrisine) tire ses avantages d'une solubilité plus grande que celle des autres sulfamides. Elle permet une plus grande concentration urinaire et diminue les risques de cristallisation. D'autre part, son pouvoir d'absorption est élevé et trois prises orales déterminent, sans réaction toxique, une concentration sanguine et urinaire active pendant vingt-quatre heures.

Carrol, Allen et Flynn ont étudié l'action de ce corps « in vitro » sur 131 souches de germes variés. Ils ont constaté une action efficace par ordre décroissant sur les germes suivants :

Protéus, Alcaligènes, Esch. Coli, Paracolon Aérobacter, Aérogènes, Streptococcus foecalis, Pseudomonas.

Rodgers et Colby signalent l'intérêt qu'il y a d'alcaliniser légèrement le milieu pour augmenter l'action de la gantrisine.

Cette action prédominante « in vitro » sur le Protéus est très intéressante car ce germe se manifeste souvent comme agent de surinfection et il est résistant aux thérapeutiques par les anti-biotiques fongiques.

Les études cliniques faites par deux groupes d'auteurs ont abouti à des conclusions identiques aux examens « in vitro ».

Carrol, Allen et Flynn obtiennent les résultats suivants :

	Nb Culture	Culture —	Culture +
Esch. Coli	26	24	2
Proteus	9	4	5
Alcaligènes	3	2	1
Esch. Intermédium	4	0	4
Other intermediate organisms...	4	3	1
Aérobacter aérogènes	7	3	4
Streptococcus Foecalis	10	1	9
Pseudomonas	16	4	12

Dans ces résultats, les auteurs ont considéré que les malades dont les cultures restaient positives après huit jours de traitement ne peuvent être guéris par la gantrisine.

Le proteus dans les cas figurant dans cette statistique n'est jamais isolé. Les auteurs signalent que les résultats sont bons dans 80 % des cas s'il est seul.

Fergusson et Reinold classent les cas traités en cas simples et en cas compliqués par un obstacle anatomique ou un état favorisant la stase tel que la grossesse. Leur expérimen-

tation porte uniquement sur les coliformes. Sur trente cas traités, ils signalent vingt-trois bons résultats dont six pyélites gravidiques avec urines stériles en trois jours et disparition des signes fonctionnels. Aucune action n'est constatée sur les sept autres malades. Parmi ceux-ci, il y a cinq pyélites gravidiques, un méga uretère congénital et une pyonéphrose calculeuse pour laquelle un traitement chirurgical est entrepris. Une nouvelle cure post-opératoire de gantrisine aboutit à la guérison de l'infection.

Les doses employées sont différentes suivant les auteurs. Les premiers donnent un gramme toutes les six heures pendant vingt-quatre heures, puis deux grammes toutes les huit heures pendant huit jours. Les seconds emploient une dose de trois grammes, suivie de deux grammes toutes les huit heures pendant quatre jours en y ajoutant 60 grammes de citrate de potassium par jour. On ne signale aucun trouble toxique.

II. — **Pénicilline**

Le premier des anti-biotiques fongiques a une action limitée. Très active « in vitro » sur le staphylocoque et le streptocoque à des dilutions de l'ordre de 10^{-3} (Abraham, Chain), la pénicilline inhibe également le pneumocoque et le gonocoque avec des solutions diluées à 1 250.000. Ces taux s'élèvent ensuite progressivement et il faut atteindre des concentrations de 1/1.000 pour inhiber les germes paratyphiques B, coli et mélitensis. On peut dire que, en dehors du gonocoque qui est actuellement bien moins sensible, la pénicilline est active uniquement dans les maladies dues à des germes gram + et tout particulièrement aux staphylocoques, aux streptocoques hémolytiques et viridans et aux entérocoques.

On a rapidement signalé la diminution du taux de sensibilité de certains germes à la pénicilline allant même jusqu'à des taux déterminant une résistance. Les expériences de Rammelkampf et Maxon ont montré qu'en faisant pousser des strep-

tocoques sur un milieu additionné de doses croissantes de pénicilline, on voyait se développer une souche résistante. Il peut même y avoir apparition spontanée d'une souche résistante en cours de traitement. Des expériences poursuivies sur des lots de souris par Schmidt et Sesler ont démontré que le même phénomène existait pour le pneumocoque et que ce caractère de résistance était transmissible héréditairement puisqu'on retrouverait des souches de pneumocoques résistant à la pénicilline après six passages successifs. Chabbert, groupant ses expériences sur une centaine de souches et les résultats d'auteurs anglo-saxons a établi des courbes de sensibilité pour trois coccis. Leur lecture permet de voir que si aucun des gonocoques n'est résistant, quelques staphylocoques et un plus grand nombre de streptocoques ne sont sensibles qu'à des taux supérieurs à ceux normalement trouvés dans le sang après injection de pénicilline. Les dosages ont montré que ces taux sanguins se situaient en moyenne entre 0,07 pour une injection continue de 200.000 U. O. et 2,24 U. O. pour une injection de 2 millions U. O. L'élimination de la pénicilline se fait en trois heures principalement par le rein. On retrouve dans les urines 50 % de la dose employée dès la fin de la première heure. De cette notion découle l'intérêt qu'il y a chez les malades dont les reins fonctionnent mal à diminuer les doses injectées. La concentration sanguine sera dans ces cas suffisante pendant neuf heures.

A côté des germes sensibles pouvant devenir résistants, il existe dans les colonies de Esch. Coli, de paracolon aérobacter et de proteus vulgaris un principe antagoniste qui détruit le pouvoir bactériostatique de la pénicilline. Pour Perault, cette anti-pénicilline serait un véritable enzyme, thermolabile (détruit à 65°), ne dialysant pas et se conservant à basse température.

Ces quelques faits font ressortir toutes les difficultés rencontrées pour obtenir un résultat thérapeutique satisfaisant avec la pénicilline. Depuis le début de son emploi, on a assisté

à un accroissement progressif des doses employées (de 200.000 au début pour des septicémies à staphylocoques à 3.000.000 actuellement pour des endocardites à streptocoques viridans) en même temps qu'à un rétrécissement du champ d'emploi de ce médicament.

III. — **Streptomycine**

A côté de son action majeure sur le Bacille de Koch, cet antibiotique présente « in vitro » une sensibilité appréciable sur les germes gram – et même sur des cultures de staphylocoques et de streptocoques. Cette action « in vitro » de la streptomycine sur les bactéries a été démontrée par Bruggs et ses collaborateurs. Etudiant des germes aérobies isolés de malades, ils déterminent pour chaque souche sa sensibilité par rapport à l'antibiotique. Ils expriment celle-ci en S unités, soit la quantité de streptomycine en γ qui inhibe la croissance d'une souche standard de Esch. Coli, dans un cm cube de bouillon de culture. Ils trouvent pour Esch. Coli dans dix-neuf cas sur vingt-six une sensibilité de huit unités ou moins. Dans six cas ils notent une sensibilité entre douze et trente-deux unités et une seule souche résistante avant tout traitement par la streptomycine. Le proteus vulgaris sensible à deux unités en début de traitement passe très rapidement à huit unités au bout de douze jours. L'aérobacter aérogènes est, lui aussi, très sensible à de petites doses de streptomycine (moins de six unités pour seize souches sur vingt étudiées) et un seul cas de souche résistante après un traitement par la streptomycine.

L'article de Keeffer rapportant les résultats obtenus après étude de 400 souches signale les taux de sensibilité minima et maxima pour quelques germes trouvés chez des malades urinaires :

a) Aérobacter aérogènes, 0,5 — 64.

b) Esch. Coli, 0,3 — 3,75 certaines souches 500 et plus.

c) Proteus vulgaris, 0,4 — 3,2.

d) Pseudomonas, 2,5 — 25.

Les indications générales de la streptomycine en clinique seront donc les germes gram négatif coliformes, aérobacter aérogènes et proteus vulgaris. Les résultats signalés au début comme spectaculaires avec des guérisons de l'ordre de 80 % sont peu à peu apparus comme moins bons. Les échecs doivent être mis sur le compte d'une résistance des germes à la streptomycine. Cette résistance n'est pas, comme dans le cas de la pénicilline, labile. On peut, en effet, la faire apparaître « in vitro » après un petit nombre de passages sur des milieux contenant une petite quantité de streptomycine. Une fois acquise, cette résistance se maintient même après culture sur un milieu ne contenant pas de streptomycine. Finlands a dosé les taux de sensibilité à la streptomycine en cours de traitement par ce produit. Il a trouvé des taux de sensibilité croissant de 25 γ à 50.000 γ après deux ou trois jours de traitement. Ce fait explique les échecs.

La dose prescrite varie de 2 grammes en deux injections par jour ou mieux, 1 gr. 50 en quatre injections par jour. Car, comme l'a montré à Bordeaux M. le Professeur Damade, l'administration de streptomycine à la dose de 0 gr. 50 deux fois par jour est insuffisante pour maintenir la concentration sanguine minima active de deux γ au bout de six heures.

L'élimination urinaire du produit est de l'ordre de 75 % avec un maximum en quatre heures. Les concentrations urinaires varient de 100 γ à 2.000 γ.

La statistique la plus importante relatant l'emploi de la streptomycine chez les malades urinaires est celle de Keeffer portant sur 409 cas. Elle indique un résultat favorable dans 42 % des cas. L'action optima est réalisée sur les infections dues à aérobacter aérogènes (14 guérisons sur 22 cas traités) au proteus vulgaris (15 résultats sur 28 cas traités) et à Esch. Coli (81 guérisons sur 154 cas traités).

Ces résultats sont d'ailleurs en parfaite concordance avec le laboratoire puisque ce sont bien ces trois germes qui se révèlent les plus sensibles.

IV. — Auréomycine

Une part spéciale dans les indications de ce produit doit être réservée aux infections de l'arbre urinaire. En effet, les études faites « in vitro » ont montré que la plupart des germes trouvés dans les infections urinaires présentent vis-à-vis de l'auréomycine une sensibilité assez faible allant en moyenne de 1 γ pour le staphylocoque et l'entérocoque à 5 γ pour le colibacille. Le protéus vulgaris et le pyocyanique sont toutefois très peu sensibles puisqu'il faut employer des dilutions de 125 γ à 250 γ pour inhiber leur croissance.

Les dosages pratiqués dans le sang ont prouvé qu'après l'ingestion d'une dose de 0,5 grammes, on obtient une concentration de 1,5 γ pendant six heures (Chablert et Sureau).

Dans les urines, la concentration du produit excrété est appréciable dès la première heure (40 à 200 γ). Les 10 % de la dose sont excrétés en quatre heures et l'élimination se poursuit pendant plusieurs jours.

Les effets toxiques sont assez fréquents, prédominant au niveau de l'appareil digestif. Ils se manifestent par des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Ils sont le plus souvent calmés par la prise d'alcalins mais obligent parfois à interrompre le traitement.

L'étude de l'activité clinique chez les malades urinaires a d'abord porté sur les infections chroniques ayant résisté à tous les traitements entrepris.

Rubin et Golstein traitent 25 malades. Ils obtiennent des résultats durables dans neuf cas et des résultats passagers dans 11 autres cas. Ils ont 5 échecs après administration de

seize capsules à 250 mgr d'auréomycine dont trois infections dues au protéus vulgaris, une à Esch. Coli et une au pyocyanique.

Les 16 malades soignés par Collins et Finland sont tous atteints d'infection compliquée de rétention. Ces infections durent depuis plusieurs années et subissent des poussées aiguës lors de manœuvres instrumentales. Dans 6 cas comprenant 4 infections à aérobacter aérogènes et 2 à colibacille, les auteurs obtiennent un très bon résultat. Chez les 10 autres malades, ils n'aboutissent qu'à une amélioration fonctionnelle nette sans toutefois pouvoir arriver à éliminer les germes en cause.

Seymour Schloss, Orkin, Seligman et Wasserman, dans un travail portant sur l'infection de l'arbre urinaire par l'aérobacter aérogènes passent en revue les divers anti-bactériens employés contre ces germes. Ils signalent l'excellent résultat obtenu par un traitement à l'auréomycine chez 21 malades sur 23 traités par ce produit après échec de tous les autres traitements. Une nouvelle série de traitements entrepris sur 27 cas leur donne également pleine satisfaction. Il peut se produire toutefois une reprise de l'infection après un temps plus ou moins long à nouveau arrêtée par une nouvelle cure d'auréomycine.

Willcox et Findlay, à la suite de la communication par Collins et Finland de guérison par l'auréomycine de deux cas d'urétrite non spécifique résistant au traitement par les autres anti-bactériens, étudient chez quatre de leurs malades l'action de ce produit. Il s'agit de malades atteints d'urétrite où un staphylocoque blanc et un virus du type P P L ont été isolés. Dans ces quatre cas, après l'administration de 250 mgr donnés quatre fois en 24 heures, ils obtiennent un bon résultat. Ces auteurs signalent des résultats semblables sur des urétrites à gonocoques rebelles au traitement par la pénicilline avec des doses d'auréomycine de 1 gr en quatre prises répétées pendant quatre jours.

La posologie indiquée par les auteurs est variable. Collins et Finland ont traité leurs malades par l'ingestion de dix capsules de 50 mgr par 24 heures pendant une semaine. Rubin et Golstein donnent 500 mgr quatre fois par jour le premier jour, puis 250 mgr chaque six heures les deux jours suivants. Il semble que ce soit la meilleure façon d'agir, car, comme nous l'avons vu au début de ce chapitre, la concentration sanguine de l'auréomycine se maintient pendant six heures à un taux voisin de l'activité optima obtenue « in vitro ».

V. — **Le chloramphénicol**

Les travaux de Ehrlich, d'une part, de Carter, Gottlieb et Andersson, d'autre part, ont permis d'établir l'activité d'un corps extrait du streptomyces vénézuelae : la chloromycétine. L'étude de la constitution chimique de ce corps par Rebstock Crooks Controulis et Bartz, permit à ces auteurs de réaliser la synthèse du chloramphénicol. L'activité de ce produit est comparable à celle de la chloromycétine. Nous emploierons indifféremment dans ce chapitre ces deux termes pour désigner le même produit.

La stabilité du chloramphénicol est plus grande que celle de la pénicilline et de la streptomycine ; il se conserve pendant longtemps « in vitro » et il résiste aux variations de P. H. de 0,40 à 9,56 (Bartz). L'étude de son spectre bactérien a montré l'action étendue de ce produit. Les salmonella paratyphi et eberthella typhosa sont les plus sensibles, mais en ce qui concerne les germes trouvés dans les infections urinaires l'esch. Coli le staphylocoque doré sont sensibles « in vitro » à des dilutions de 10^{-7}. Bliss et Todd ont comparé les doses minima inhibitrices de chloromycétine et de streptomycine exprimées en gammas/cc.

		Chloro.	Strepto.
gram —	Esch. Coli	10	6,25
	Aérob. Aérogènes	10	100
	Protéus vulg.	2,5	5
gram +	Staphylococcus aur.	5	12,5
	Streptococcus foec.	10	50

Les résultats des expériences pratiquées pour étudier le développement d'une résistance « in vitro » au chloramphenicol sont contradictoires. Gialdroni signale la diminution de la sensibilité de Esch. Coli, de 1,5 γ à 7,5 γ après passages successifs sur des milieux de plus en plus riches en chloromycétine. Mac Lean, Schwab, Hillegas et Schlingman obtiennent des souches de Eberthella typhosa résistant au chloramphénicol. Ils signalent que la concentration pour une même action passe de 10 à 250 γ après 12 transferts. Mais les études faites par Martin Chabbert et Sureau ne leur ont pas permis de mettre en évidence une chloromycétino-résistance « in vitro ». Il semble donc qu'elle soit des plus rares.

Exprimées en γ, les concentrations sanguines après administration de chloromycétine sont les suivantes (Martin et Le Mer) :

Après une dose unique de 1 gr :

14 au bout de 2 heures
6 au bout de 4 heures
3 au bout de 6 heures
0 au bout de 8 heures

Après une dose unique de 1 gr, puis 0,2 gr toutes les deux heures :

5 au bout de 1/2 heure
18 au bout de 1 heure
10 au bout de 2 heures
14 au bout de 3 heures

Les chiffres se stabilisent entre 10 et 15 γ dans les heures qui suivent.

L'élimination urinaire est très importante dans les heures qui suivent l'absorption de 1 gr de chloramphénicol. La concentration est alors de 200 γ par cc puis elle tombe après 8 heures à 40 γ et se poursuit pendant une dizaine de jours à la concentration de 10 γ.

La toxicité est faible mais on observe assez fréquemment des troubles digestifs en cours de traitement : nausées, vomissements, diarrhées. De nombreux auteurs ont signalé des phénomènes d'irritation des muqueuses : stomatite, cheilite, glossite, prurit vulvaire. Benhamou et Destaing pensent qu'il peut s'agir d'une carence en vitamines B ou P. P.

L'application thérapeutique chez les malades urinaires a montré les résultats excellents obtenus sur des infections à germes gram —.

Garvey rapporte vingt et un cas d'infections bacillaires de l'arbre urinaire traitées par ce produit. Parmi ces infections, dix-neuf durent en moyenne depuis vingt-deux mois et sont, pour la plupart, compliquées de calculs ou d'hydronéphrose. Des traitements antérieurs par les antibiotiques ou les sulfamides n'ont donné aucun résultat. Les auteurs obtiennent onze bons résultats, notamment sur des infections à aérobacter aérogènes avec des doses de 2 gr de charge en quatre prises séparées, puis 0,50 toutes les 4 heures au début et 0,25 gr lorsque les signes infectieux diminuent. Le traitement est poursuivi pendant une semaine et en cas de rechute, pendant dix jours. Les échecs sont dus à l'apparition, au début ou en cours de traitement, d'autres germes non sensibles au chloramphénicol.

Chittenden et ses collaborateurs traitent une cinquantaine de malades infectés par des associations de Esch. Coli, Pseudomonas, aéroginosa, protéus vulgaris et alcaligènes. Les résultats obtenus sont satisfaisants. En cas d'échec, les auteurs

préconisent l'association de sulfamides au traitement par la chloromycétine.

Brochier et Gabriel, chez deux malades atteintes de pyelonéphrite gravidique à Esch. Coli résistant à la pénicilline et au rufol, obtiennent de très bons résultats après l'administration de 15 gr et 25 gr de chloramphénicol.

Bien que moins active que l'auréomycine, la chloromycétine guérit également les urétrites amicrobiennes à ultravirus (Chen et Dienst). Cinq malades dont l'affection durait depuis plusieurs mois sont améliorés ou guéris après trois à six grammes de chloramphénicol donnés en un ou deux jours. Une rechute traitée par un gramme trois fois par jour pendant cinq jours est guérie en 48 heures avec arrêt de l'écoulement.

VI. — **La terramycine**

Isolé à partir du Streptomyces Rimosus, cet antibiotique fungique a fait récemment son apparition dans la thérapeutique française.

L'étude de son activité « in vitro » a montré qu'il s'agit d'un « antibiotique à large spectre » sensible également sur les cocci gram + et gram — avec une affinité spéciale pour les cocci gram — intestinaux. Les germes les plus sensibles sont les suivants : staphylococcus auréus à une dilution de 0,25 γ, le Esch. Coli de 1 à 20 γ, le bacille subtilis à 0,25 γ et le bacille pyocyanique de 5 à 200 γ. Le protéus vulgaris est peu sensible puisqu'il faut des concentrations supérieures à 200 γ de terramycine pour inhiber sa croissance.

On n'a jamais signalé l'apparition de souches résistantes en cours de traitement sur des souches primitivement sensibles.

Les dosages effectués chez la souris ont montré une élimination forte et soutenue par l'urine (12 % en 24 heures) après l'ingestion de 1 gr par la bouche (Lang).

Chez l'homme, Welch, Hendricks, Price et Randall ont trouvé des concentrations de 1,25 γ pendant 6 heures après l'ingestion de 0,25 gr. La répétition des doses aboutit à une accumulation et l'on ne trouve que 1 à 4 γ pour une dose de 3 gr. L'élimination s'effectue par l'urine où l'on obtient des concentrations de 50 à 200 γ pendant quelques jours.

L'emploi chez les malades urinaires a porté au début comme pour tout nouveau produit sur des cas résistant aux autres thérapeutiques.

King, Lewis et Welch rapportent huit cas traités par des doses de 500 mgr chaque 6 heures pendant 5 jours, soit 10 gr en tout. Il s'agit de quatre pyélonéphrites dont deux pyuries rebelles à la thérapeutique après opération pour un calcul du rein ou de la vessie, de trois infections après prostatectomie, incurables jusque là et d'un cas d'infection succédant à une urétérostomie cutanée bilatérale. Les germes en cause sont isolés. On trouve l'aérobacter aérogènes, l'Esch. Coli, le bacille pyocyanique, le staphylocoque doré avec coexistence fréquente pour chacun de ces germes de protéus vulgaris. Sur ces 8 cas, 4 résultats excellents sont obtenus après trois jours de traitement parmi lesquels deux infections à aérobacter aérogènes ayant résisté aux sulfamides, une infection à Esch. Coli et une infection à bacille pyocyanique où la thérapeutique, par les sulfamides et l'acide mandélique a échoué. Les quatre autres cas sont compliqués au départ ou en cours de traitement par la présence de Protéus vulgaris. La persistance des signes infectieux est due, alors que les autres germes ont disparu, à la persistance du Protéus vulgaris.

Linsel et Fletcher ont traité onze malades par la terramycine dont sept présentaient des affections non compliquées par des anomalies anatomiques. Ces infections étaient dues à la présence d'Esch. Coli ou de streptococcus foecalis sensibles « in vitro » de 1 à 10 γ. Après deux jours de traitement à la dose de 50 à 80 mgr par kilo de poids et par jour, les urines

deviennent stériles et les signes fonctionnels s'améliorent. Le traitement est continué pendant 24 heures et n'est pas suivi de rechute. Les auteurs traitent également un cas d'hydronéphrose unilatérale avec rétrécissement urétral infecté par Esch. Coli et streptococcus foecalis. Tous les traitements entrepris jusque là ont échoué. Après une semaine de traitement, les germes ont disparu mais l'apparition d'un protéus vulgaris entretient la persistance des signes cliniques. Deux autres malades présentent une infection après prostatectomie et un autre une prostatite due au bacille pyocyanique et à d'autres germes. Les auteurs signalent avoir obtenu une guérison complète après une semaine de traitement et une autre partielle avec reprise de l'infection par un protéus vulgaris.

Les accidents toxiques à forme d'irritation gastro-intestinale sont assez fréquents : vomissements dans la première heure qui suit la prise des capsules, nausées lorsque la dose est trop forte. Aucun de ces accidents n'est assez important pour obliger à cesser le traitement.

LES TECHNIQUES EMPLOYÉES

Après avoir posé les principes généraux d'application des divers anti-bactériens, nous exposerons dans ce chapitre les diverses techniques permettant de déterminer la sensibilité des germes « in vitro ». Nous commencerons par la méthode des disques qui paraît la plus intéressante par sa rapidité. Puis, après avoir insisté sur la technique des dilutions, plus précise, nous dirons quelques mots en conclusion sur la méthode d'enregistrement des courbes de croissance.

I. — La méthode des disques.

Elle dérive de deux méthodes.

La première employée par Flemming au début des études sur la pénicilline consistait à mettre en présence un germe repiqué sur gelose et des bandes de papier imbibées de solutions à titre variable de pénicilline. La diffusion de l'antibiotique dans la gélose inhibait l'innoculum et la mesure de la zone d'inhibition comparée à celle d'une souche étalonnée permettait de juger le taux de sensibilité du germe étudié.

Pour diminuer le nombre de boîtes de Petri à employer et simplifier la lecture des résultats, Garrod préconisa de creuser dans la gélose des cupules que l'on remplissait de dilutions variables de l'antibiotique à étudier.

La méthode que nous avons employée remplace les cupules par des disques imbibés de solution de titre donné d'antibiotique que l'on pose sur la gélose de la boîte de Petri. Les divers temps de manipulation sont les suivants :

a) Préparer les boîtes de Pétri avec 20 cc du milieu que l'on sait être le mieux adapté au germe à étudier : gélose lac-

tosée tournesolée, milieux au sang, milieux sélectifs : SS ou Christiensen, Pezzer, Steffen, pour le gonocoque.

b) Ensemencer les boîtes. Une goutte du produit à étudier est placée au milieu de la gélose. On l'étend avec une pipette Pasteur coudée, le plus régulièrement possible, en faisant tourner la boîte de Pétri autour de la pipette qui sert d'axe de rotation. Il importe d'obtenir des colonies peu denses et séparées les unes des autres. Pour cela, il convient de diluer les crachats et le pus assez épais au 1/10 et les culots urinaires au 1/500.

c) Placer sur la gélose les disques imbibés de solution d'antibiotique en laissant entre chacun d'eux un espace libre. Les disques sont de couleurs différentes suivant l'antibiotique. Le disque de pénicilline que l'on utilise sera saisi rapidement et le tube qui les contient, refermé soigneusement pour éviter l'hydratation.

d) Recouvrir la boîte. La porter à l'étuve à 37° pendant 24 heures.

Les résultats sont obtenus en mesurant autour de chaque disque le diamètre de la zone où les cultures ont disparu. On peut, à première vue, fixer le ou les « antibiotiques de choix » d'après le plus ou moins grand diamètre de surface claire autour de chacun des disques.

Pour obtenir un résultat quantitatif, Chabbert a établi des courbes de concordance entre les résultats donnés par la méthode de dilution et les diamètres obtenus par la méthode des disques. Cette étude, portant sur 150 souches, a permis d'établir un tableau fixant la sensibilité du germe étudié.

	SENSIBLES	LIMITES	ECHAPPANT AU TRAITEMENT
Pénicilline	30mm : 0,10 uo	30-20mm : 1,10-1 uo	20-10 : 1-10 uo
Streptom.	28mm : 1 γ	28-20mm : 1-10 γ	20-10 : 10-100 γ
Auréom.	25mm : 1,5 γ	25-20mm : 1,5-8 γ	20-10 : 8-100 γ
Chlorom.	30mm : 3 γ	30-20mm : 3-20 γ	20-10 : 20-100 γ
Terram.	28mm : 1,5 γ	28-20mm : 1,5-8 γ	20-10 : 8-100 γ

Cette méthode présente de nombreux avantages. Elle ne nécessite pas de précautions d'aseptie rigoureuse et le soin le plus important consiste à obtenir une densité de l'inoculum assez faible. Il faut, d'autre part, éviter la dessication de la gélose qui risque de donner une baisse de l'activité. Il est important d'opérer avec des géloses de Ph 7,2 à 7,4. Le plus grand intérêt réside dans la rapidité de réponse de ce test et dans la possibilité d'ensemencer non un germe isolé, mais un produit pathologique mono ou plurimicrobien sortant de l'organisme.

On a pu critiquer le peu de précision d'une telle épreuve mais, en réalité, comme nous le disions plus haut, ce travail doit être exécuté dans un but clinique. Il donne avec une marge de sécurité suffisante, le taux de sensibilité des germes en cause. Dans le cas d'un ensemencement plurimicrobien, les différentes colonies présentent des aspects morphologiques permettant de les distinguer. En étudiant autour de chaque disque l'allure des colonies qui ont poussé, on constate que tel germe ne pousse pas autour d'un disque, tel autre autour du disque voisin. On en déduit que l'association des antibiotiques aura une action supérieure à l'emploi isolé d'un de ces produits.

Cette méthode des disques n'a été jusqu'à présent employée que pour étudier la sensibilité de germes poussant en aérobiose. Dans une communication à paraître dans les « Annales de Biologie Clinique », le docteur Castets a indiqué un moyen simple d'étudier sur gélose la sensibilité des germes anaérobies. On mélange la dilution de germes avec de la gélose Veillon dans une boîte de Pétri, par exemple. On retourne la boîte sur une plaque de verre bien lisse sur laquelle on a mis un godet contenant un mélange de :

Pyrogallol, potasse en pastille (absorbants de l'oxygène et du gaz carbonique) ;

Gel de silice desséché (adsorbant l'humidité).

On coule autour de la boîte en la jointant soigneusement, de la paraffine. On porte à l'étuve à 37° pendant 24 heures. On examine les colonies par transparence au-dessus d'une lampe. On enlève la paraffine et l'on mesure le diamètre des disques comme dans le cas des germes aérobies.

II. — La méthode des dilutions.

Elle a été utilisée en premier pour déterminer avant l'emploi thérapeutique des anti-bactériens le degré de sensibilité des divers germes. Elle consiste à mettre en présence des solutions de concentration variable en produits à étudier et la souche. La technique employée varie suivant que le germe pousse en aérobiose ou en anaérobiose.

Pour les germes aérobies, les temps du titrage sont les suivants :

a) On prépare une solution de base en eau physiologique ou mieux, en bouillon ordinaire de l'antibactérien à utiliser. On part pour cela d'un produit commercial et on réalise des dilutions de 1/10 en 1/10. Cette solution contient finalement dix unités oxford par cc pour la pénicilline, et mille γ (1/1.000 de mgr) pour les autres anti-bactériens. Il convient de vérifier chaque semaine l'action bactériostatique de cette solution par rapport à une souche de staphylocoque oxford, cette action s'épuisant malgré le séjour en glacière. Si la solution présente une diminution d'action supérieure à 30 % par rapport à la souche de staphylocoque oxford, elle doit être changée. Dans le cas contraire, il suffit de corriger la sensibilité trouvée en fin d'examen.

b) A partir de cette solution de base et par dilutions à moitié en eau physiologique ou en bouillon, on constitue une gamme décroissante de titre dix fois supérieur à celui que l'on veut obtenir.

c) On dispose d'autant de séries de neuf tubes contenant

4,5 cc de bouillon que l'on a de germes à étudier. Ces tubes peuvent être préparés à l'avance. Stérilisés et stockés, ils peuvent servir pendant deux mois.

d) On complète chaque tube à 5 cc par l'addition de 0,5 cc de la dilution correspondante de l'anti-bactérien, sauf pour un tube qui servira de témoin. La gamme de dilution ainsi obtenue varie par moitié de 1 à 0,007 ou de 100 à 0,7.

e) On ensemence chaque tube avec une goutte de dilution au 1/100 d'une culture de 24 heures du germe à étudier.

f) On porte à l'étuve pendant 18 à 24 heures.

Les résultats sont obtenus en faisant une moyenne des dilutions contenues dans deux tubes : le premier tube, dans lequel la croissance du germe est nettement inhibée, et le dernier tube, où la croissance est visible. Un procédé de lecture plus facile consiste à utiliser la propriété de fermenter le glucose que possèdent la plupart des germes. Après le temps d'étuve nécessaire, on ajoute au bouillon glucosé, dans lequel on a ensemencé le germe, une goutte de phénol sulfone phtaléine. Le virage du rouge au jaune indique les tubes où la croissance des germes a fait fermenter le glucose. Le premier tube, où la couleur demeure rouge, indique le taux de sensibilité du germe.

g) Les résultats obtenus sont exprimés directement en U O cc pour la pénicilline, en γ cc pour les autres anti-bactériens.

La précision du résultat est fonction de plusieurs facteurs :

Suivant le milieu employé, des variations de l'ordre de 1 à 3 sont obtenues dans les résultats.

Le P H du milieu utilisé doit être vérifié et constant entre 7,2 et 7,4.

Si on fait subir des variations importantes à la quantité

de l'innoculum, on obtient des résultats bouleversés. Toutefois, en pratique courante, ces variations sont de peu d'importance.

La valeur de cette méthode réside dans sa précision en tenant compte des facteurs que nous avons énumérés ci-dessus. Elle est indispensable lorsque l'on veut tester la sensibilité des germes à des produits tel que le rufol et la gantrisine qui ne peuvent être étudiés par la méthode des disques. Elle a presque toujours été réalisée dans les cas que nous exposons et a complété la méthode des disques dont nous n'avons tenu compte du résultat que pour les cas d'urgence.

A l'heure actuelle où les mélanges d'anti-bactériens sont de plus en plus indiqués, elle permet l'étude de l'action sur un germe donné de gammes de mélanges d'antibiotiques fungiques entre eux et même d'antibiotiques fungiques et de sulfamides.

Malgré la perte de temps causée par l'identification et la culture préalables du germe, elle demeure donc la méthode de choix pour étudier la sensibilité des germes aux anti-bactériens.

Pour les germes anaérobies, on peut utiliser une technique simple.

On mélange dans des tubes à hémolyse des concentrations déterminées d'antibactériens en bouillon à de la gélose Veillon. Il est nécessaire d'effectuer le mélange à 40° environ. Après avoir laissé refroidir, on pique en profondeur la dilution de la culture obtenue en bouillon réductose, par exemple. La lecture par transparence permet d'apprécier la pousse ou l'inhibition des germes ensemencés.

III. — L'enregistrement photométrique des courbes de croissance

Cette méthode consiste à étudier, grâce à un biophotomètre différentiel enregistreur de Bonnet, Maury et Walen, la courbe de croissance d'un germe en présence d'anti-bactériens. Les germes sont placés avec une solution à titre fixé d'anti-bactériens dans une fiole, aux faces parallèles optiquement travaillées, située sur un chariot. Une horloge électrique met en route chaque minute un moteur qui imprime un mouvement régulier au chariot. Les fioles passent successivement devant la lumière d'une lampe qui les traverse et va impressionner une cellule photo-électrique. Le courant produit est enregistré. Il est proportionnel à l'opacité de la suspension.

L'enregistrement d'une croissance bactérienne normale, d'un staphylococcus auréus, par exemple, est figuré par une courbe en S traduisant une multiplication logarythmique des germes. En faisant varier dans chaque solution la quantité de germes, on obtient des courbes parallèles.

En présence de sulfamides, les courbes sont plus aplaties, la vitesse de multiplication du germe étant diminuée proportionnellement à la concentration en sulfamides. Il faut, pour obtenir un arrêt complet de la croissance des concentrations en sulfamides très supérieures à celles obtenues dans l'organisme.

La pénicilline employée à des concentrations élevées produit un arrêt de la croissance bactérienne. A des concentrations plus faibles, la destruction n'est pas complète et le germe recommence à se multiplier, ce qui se traduit par une remontée de la courbe d'enregistrement.

La lecture des courbes obtenues donne directement la sensibilité du germe par rapport à la concentration en anti-bactériens.

La valeur de cette méthode réside dans son extrême rigueur. Cependant, la précision apportée par la méthode des dilutions est nettement suffisante et le temps nécessité par l'enregistrement successif des courbes est beaucoup trop long pour un usage courant. Ceci explique que cette méthode ne soit utilisée que dans les laboratoires de recherche scientifique.

LES OBSERVATIONS

Pour chaque observation, nous avons indiqué, en tête, les résultats des sensibilités obtenues au laboratoire avant de fixer l'histoire de la maladie, la thérapeutique et ses résultats.

Nous avons adopté les abréviations suivantes :

A. pour auréomycine; P. pour pénicilline; S. pour streptomycine; C. pour chloromycétine; T. pour terramycine; G. pour gantrisine; R. pour rufol.

Observation n° 1.

Examen d'urine du 16 décembre 1951 : *alcaligènes.*

A. 20 γ C. = 12 γ P. > 50 u.o.

P. > 50 u.o. S. > 50 γ.

T. 3 γ. G. 5.000 γ.

Prostatique présentant un résidu vésical important traité par sondages et lavages vésicaux. Une poussée de cystite est guérie par une cure de terramycine (1 capsule toutes les 4 heures, pendant 8 jours).

Observation n° 2.

Examen d'urine du 24 juillet 1951 : *Esch. Coli.*

A. > 50 γ. C. 3 γ.

P. > 50 u.o. S. > 50 γ.

T. > 50 γ. G. > 500 γ. R. > 500 γ.

Prostatique à gros résidu, entre en clinique pour sondage et lavage vésicaux. Petite température et mauvais état général. Traité par la chloromycétine 0,50 gr le premier jour, 1,5 gr pendant treize jours. Après ce traitement, amélioration importante des signes fonctionnels.

Observation n° 3.

Examen d'urine du 25 octobre 1951 : *Esch. Coli.*

A. 2 γ. C. 3 γ.

P. 50 u.o. S. 6 γ.

T. 1,5 γ. G. 150 γ.

Bacillose rénale traitée par néphrectomie le 7 juillet 1951. Depuis cette intervention, persistance de signes de cystite. Les examens d'urine successifs n'ont pas montré de B.K., mais la présence d'un colibacille. Un traitement par la streptomycine entraîne une amélioration des signes fonctionnels.

Observation n° 4.

Examen d'urine du 4 septembre 1951 : *Esch. Coli.*

A. 3 γ. C. 2 γ.

P. > 50 u.o. S. 3 γ.

T. 1,5 γ. G. 500 γ.

La malade a subi, en 1941, une application de radium pour un néoplasme du col utérin. La découverte d'une urée sanguine à 0,70 gr entraîne un examen urographique. Celui-ci montre une grosse dilatation de l'uretère et du rein gauches et un silence rénal droit.

Le Professeur Darget entreprend une dilatation de la portion terminale de l'uretère droit sous couvert de l'antibiotique

de choix. La malade supporte mal la terramycine. On doit interrompre le traitement après administration de huit capsules. On pratique alors des injections de pénicilline à la dose de 500.000 u.o. le premier jour, puis 800.000 u.o. les six jours suivants. On associe des injections de 1 gr de streptomycine pendant quatre jours. La malade n'a fait aucune réaction thermique dans les suites opératoires.

Observation n° 5.

Examen d'urine du 20 juillet 1951 : *Esch. Coli.*

A. 12 γ. C. 3 γ.

P. > 100 u.o. S. 3 γ.

T. 10 γ. G. 25 γ. R. 120 γ.

Pyélonéphrite gravidique apparaissant à chaque nouvelle grossesse. L'examen radiographique révèle la présence d'un petit calcul rénal. Après une cure thermale à Capvern, la malade suit un traitement par le chloramphénicol qui entraîne une guérison rapide. Un nouvel examen pratiqué le 21 août 1951 s'avère négatif.

Observation n° 6.

Examen d'urine du 28 mai 1951 : *Staphylocoque.*

A. 0,35 γ. C. 3 γ.

P. > 50 u.o. S. 50 γ.

T. 0,35 γ. G. 250 γ.

Examen d'urine du 6 juillet 1951 : *Esch. Coli.*

A. > 50 γ. C. 25 γ.

P. > 50 u.o. S. > 50 γ. G. 400 γ.

Cystite ancienne, évoluant avec des poussées aiguës très douloureuses depuis 1948 et résistant aux traitements. Une cystoscopie est pratiquée pour éliminer la possibilité d'une tumeur de la vessie. Le Professeur Darget pratique le 23 juin 1951 une section des nerfs érecteurs par voie basse. Mais le malade continue à souffrir et une nouvelle intervention pour section des nerfs érecteurs par voie haute selon la technique de Richet est entreprise le 3 août 1951. Elle met en évidence de grosses lésions très vascularisées de péricystite. Les suites immédiates sont bonnes, mais quinze jours après, apparaît une fièvre ondulante. On entreprend une cure par l'auréomycine qui améliore l'état général très mauvais à ce moment-là. La plaie se désunit et livre passage à une quantité importante de pus correspondant à l'ouverture d'une suppuration profonde. Le malade est amélioré. Un traitement par la gantrisine est prescrit, améliorant sensiblement les signes fonctionnels de cystite.

Observation n° 7.

Examen d'urine du 10 novembre 1951 : *Esch. Coli.*

A. 3 γ. C. 1,5 γ.

P. 25 u.o. S. 6 γ.

T. 0,7 γ. G. 600 γ.

Malade qui présentait des signes de cystite ancienne depuis plusieurs mois avec hématuries. Une cystoscopie montre des ulcérations vésicales pouvant faire penser à une bacillose urinaire. Ce diagnostic est éliminé. Après recherche de la sensibilité, un traitement par le chloramphénicol fait disparaître les signes de cystite et les hématuries. Guérison qui se maintient depuis trois mois.

Observation n° 8.

Examen d'urine du 25 janvier 1951 : *Coli* + *Staphylocoque*

A. 50 γ. C. 1,5 γ.

P. 100 u.o. S. > 100 γ.

Soluf. > 100 γ. Irgaf. > 100 γ.

Solud. > 100 γ. Solum. > 100 γ.

Néoplasme de la prostate, entre à la clinique en rétention avec un très mauvais état général et de la température. On place un tube en T pour évacuer la vessie et pratiquer des lavages. Le Professeur Darget pratique alors une résection endoscopique et place une sonde urétrale porte radium. Un traitement par le chloramphénicol a été institué et évite les complications infectieuses lors de ces interventions.

Observation n° 9.

Ponction épididyme du 23 novembre 1951 : *Esch. Coli.*

A. 6 γ. C. 1,5 γ.

P. > 5 u.o. S. 12 γ.

T. 1 γ. G. 300 γ.

En mai 1951, ce malade présente une poussée de température avec écoulement urétral. On pratique alors un examen bactériologique qui ne permet pas d'isoler un germe, une injection de pénicilline ayant précédé le prélèvement. Trois jours après, apparaît une épididymite droite, malgré un traitement par la pénicilline. Le docteur Ballanger voit alors ce malade et institue un traitement par l'auréomycine durant 36 heures, puis par la chloromycétine qui ne donnent tous deux aucun résultat. Un traitement par la gantrisine fait baisser la température et disparaître l'épididymite en trois semaines. La persistance d'un noyau cicatriciel conduit à pratiquer une urographie pour éliminer une origine bacillaire possible.

Cet examen étant négatif, ainsi qu'une recherche de germes après massage de la prostate, le malade reprend son travail. Au mois de novembre, nouvelle poussée de température à 39° avec gros épididyme. Une ponction pratiquée à ce moment-là permet l'examen du pus qui révèle la présence d'un Esch. Coli. La détermination de la sensibilité indique la chloromycétine qui est donnée pendant 4 jours. La température baisse légèrement, mais il ne se produit aucune amélioration locale. Le malade rentre à l'hôpital pour une cure de terramycine associée à la chloromycétine qui ne donne pas plus de résultat sur la lésion. Le docteur Ballanger pratique alors une incision en un point fluctuant qui provoque un soulagement immédiat et la guérison complète de l'épididymite.

Observation n° 10.

Examen d'urine du 19 juillet 1951 : *entérocoque.*

A. 0,7 γ. C. 3 γ.

P. 3 u.o. S. > 50 γ.

T. 0,35 γ. G. 500 γ.

Néoplasme de la prostate traité par aiguillage de radium par voie périnéale plus stylboestrol. Avant l'intervention, un traitement par le chloramphénicol à la dose de 1,5 gr pendant deux jours améliore nettement les signes de cystite aiguë que présente ce malade. Le traitement ne peut être poursuivi plus longtemps, la chloromycétine étant très mal supportée par ce malade.

Observation n° 11.

Examen d'urine du 24 octobre 1951 : *staphylococcus aureus*

A. 50 γ. C. 4 γ.

P. 40 u.o. S. 2 γ.

T. 25 γ. G. 2.000 γ.

Tumeur de la vessie traitée par aiguillage de radium à vessie ouverte selon la technique du Professeur Darget. Avant l'intervention, on associe des injections de pénicilline (500.000 u.o.) pendant trois jours, et de streptomycine (2 gr pendant 5 jours) qui permettent des suites excellentes sans infection urinaire.

Observation n° 12.

Examen d'urine du 30 avril 1951 : *Esch. Coli.*

A. 50 γ. C. 50 γ.
P. > 50 u.o. S. 12 γ.
T. 50 γ. G. > 1.000 γ.

Examen d'urine du 15 octobre 1951 : *staphylocoque + proteus Rettgeri.*

A. > 50 γ. C. > 50 γ.
P. > 50 u.o. S. > 50 γ.
T. > 50 γ. G. 1.500 γ.

Polypose vésicale généralisée, prédominante sur les orifices urétéraux, traitée par radium thérapie par les voies naturelles en 1948. Le malade, très amélioré, reste sans surveillance pendant trois ans. Devant la reprise des hématuries et un état général devenu très mauvais, on pratique une urographie qui montre un rein gauche ne fonctionnant plus et une dilatation des voies urinaires à droite. L'urée est autour de 1 gr. Le Professeur Darget intervient alors et pratique une urétérostomie cutanée bilatérale. Dans un deuxième temps, il fait une application de radium dans la vessie exclue sous couvert d'antibiotiques. Le malade ne supporte pas la streptomycine indiquée par la recherche de la sensibilité. Il est traité par la pénicilline et a des suites opératoires simples.

Observation n° 13.

Examen d'urine du 23 août 1951 : *Esch. Coli.*

A. 1 γ. C. 3 γ.
P. 50 u.o. S. 12 γ.
T. 2 γ. G. > 500 γ.

Néoplasme de la prostate contrôlé par un examen anatomo-pathologique du docteur Léger, après résection endoscopique, traité par oestrogènes de synthèse et radium par voie urétrale. Le malade, qui présentait une infection vésicale avec résidu important est amélioré par une cure de chloramphénicol à la dose de 1,5 gr pendant 15 jours. Un examen d'urine pratiqué le 18 septembre 1951 est complètement négatif.

Observation n° 14.

Examen d'urine du 7 juin 1951 : *Esch. Coli* + *staphylocoque* + *entérocoque.*

A. 50 γ. C. 12 γ.
P. > 50 u.o. S. > 50 γ.
T. 50 γ. G. > 500 γ.

Le malade présente une hypertrophie prostatique l'obligeant à des sondages répétés plusieurs fois par semaine. Une infection urinaire à germes variés est traitée sans résultat par la gantrisine à la dose journalière de trois ampoules par voie intramusculaire, pendant six jours. Une prostatectomie est décidée par le Professeur Darget qui, à la suite d'une recherche de sensibilité institue un traitement pré-opératoire par la chloromycétine aux doses de 1,5 gr le premier jour, puis 3 gr pendant cinq jours. Le traitement est poursuivi après l'intervention pendant quatre jours. Le malade sort de la clinique le douzième jour et ses urines sont claires.

Observation n° 15.

Examen d'urine du 11 août 1951 : *proteus vulgaris.*

A. 1,5 γ. C. 2 γ.
P. > 50 u.o. S. 4 γ.
T. 0,7 γ. G. > 500 γ.

Tumeur de la vessie traitée par aiguillage de radium en 1949. Depuis cette intervention, le malade souffre d'une infection urinaire rebelle à toute thérapeutique. Un traitement par la terramycine (3 gr par jour pendant deux jours) lui apporte un soulagement immédiat, malheureusement peu durable puisque, quatre mois après, on retrouve dans ses urines du staphylocoque et du colibacille.

Observation n° 16.

Examen d'urine du 31 août 1951 : *Esch. Coli.*

A. 3 γ. C. 2 γ.
P. > 50 u.o. S. 6 γ.
T. 1 γ. G. 500 γ.

Crises de coliques néphrétiques il y a quatre ans. En juillet 1951, le malade présente des douleurs rénales accompagnées de cystite, d'anorexie, de mauvais état général et d'une fièvre irrégulière. Un traitement par le rufol ne donne aucun résultat. Un examen bactériologique des urines permet d'isoler un Esch. Coli. Un traitement par la streptomycine (2 gr par jour pendant 10 jours) fait cesser tous les phénomènes infectieux et produit une très nette amélioration de l'état général. Une radiographie révèle la présence d'un petit calcul de l'uretère gauche. Les urines sont redevenues stériles. Le Professeur Darget enlève le calcul par lithotritie. Après l'intervention, une nouvelle poussée de température cède après douze injections de

600.000 u.o. de pénicilline poursuivies pendant 6 jours. La guérison se maintient depuis lors.

Observation n° 17.

Examen d'urine du 7 décembre 1951 : *staphylococcus aureus.*

A. 0,5 γ. C. 1,5 γ.
P. 4 u.o. S. 8 γ.
T. 0,35 γ. G. 2.000 γ.

Tumeur de la vessie traitée par aiguillage de radium par le Professeur Darget. Cure pré-opératoire de pénicilline et streptomycine. Les suites opératoires immédiates sont très bonnes mais deux jours avant de quitter la clinique, le malade présente un frisson avec poussée de température élevée. L'examen des urines révèle la présence d'un staphylocoque et la chloromycétine est indiquée par la recherche des sensibilités. Elle ne donne cependant pas de résultats. Mais l'association d'auréomycine et de streptomycine produit une chute de la température à 37° en 48 heures.

Observation n° 18.

Examen d'urine du 21 septembre 1951 : *entérocoque.*

A. 0,5 γ. C. 2 γ.
P. 2 u.o. S. 50 γ.
T. 0,5 γ. G. 2.000 γ.

Ce malade présente des signes d'hypertrophie prostatique depuis de nombreuses années. Il suit depuis un an, un traitement par des oestrogènes de synthèse. Lors de poussées de température, il a pris des antibiotiques variés. La présence d'un résidu vésical important l'oblige à se sonder plusieurs fois par semaine. Il rentre en clinique pour subir une résection endos-

copique. Avant l'intervention, on met en place une sonde à demeure permettant des lavages vésicaux fréquents. Malgré l'auréomycine indiquée par le test de sensibilité, il présente une petite température constante. La résection endoscopique permet d'éliminer l'existence d'un néoplasme. Depuis cette intervention, ce malade vide normalement sa vessie et ses urines sont stériles.

Observation n° 19.

Examen d'urine du 9 octobre 1951 : *aérobacter aérogènes.*

A. 6 γ. C. 12 γ.
P. 50 u.o. S. > 50 γ.
T. 3 γ. G. 2.000 γ.

Malade opéré par le Professeur Darget en 1946 qui pratique alors une résection endoscopique de la prostate pour néoplasme. Depuis cette intervention, le malade souffre d'une cystite rebelle très douloureuse, entraînant un affaiblissement de l'état général. Après le test de sensibilité, un traitement par la chloromycétine apporte un soulagement immédiat des signes fonctionnels et provoque une rapide clarification des urines.

Observation n° 20.

Examen d'urine du 30 juillet 1951 : *proteus vulgaris.*

A. > 50 γ. C. 12 γ.
P. > 50 u.o. S. > 50 γ.
T. > 50 γ. G. > 500 γ. R. > 500 γ.

Tumeur de la vessie traitée en 1950 par implantation d'aiguilles de radium. Cette intervention entraîne une cystite rebelle et un abcès de paroi fistulisé. La chloromycétine donne un très bon résultat sur les signes fonctionnels et diminue l'écoulement de la fistule.

Observation n° 21.

Examen d'urine du 2 avril 1951 : *Esch. Coli + entérocoque.*

A. 20 γ. C. 50 γ.
P. > 100 u.o. S. > 100 γ. T. 12 γ.

Malade opéré suivant la technique de Millin d'un néoplasme de la prostate. Dans les suites opératoires il se produit, au quatrième jour, une poussée de température. La plaie est atone et se désunit; les urines sont très sales et l'état général mauvais. Les antibiotiques essayés ne donnent aucun résultat. La recherche de la sensibilité indique un traitement par la terramycine qui, en trois jours, fait disparaître tous les signes infectieux. Les suites opératoires après ce traitement sont excellentes.

Observation n° 22.

Examen d'urine du 5 septembre 1951 : *staphylocoque doré.*

A. 1,5 γ. C. 7 γ.
P. 3 u.o. S. 25 γ.
T. 1 γ. G. 125 γ.

Tumeur de la vessie traitée par aiguillage de radium en 1947. Depuis son opération, le malade est un infecté urinaire chronique et présente une cystite rebelle avec urines très sales et mictions toutes les deux heures. L'auréomycine provoque une amélioration des signes de cystite mais le traitement doit être interrompu par l'apparition de signes d'intolérance digestive : nausées et diarrhée. Un traitement par la terramycine à la dose d'une capsule toutes les trois heures pendant six jours entraîne une amélioration temporaire des signes de cystite.

Observation n° 23.

Examen d'urine du 4 mai 1951 : *Esch. Coli + entérocoque*

A. 6 γ. C. 6 γ.
P. > 50 u.o. S. > 50 γ.
T. 1,5 γ. G. 250 γ. R. > 500 γ.

Ce malade présente un syndrome de colite depuis vingt ans et souffre depuis sept ans d'une infection urinaire rebelle. Celle-ci évolue par poussées de cystite fébrile. Un calcul vésical a été enlevé par lithotritie en 1949. Cette intervention a été suivie d'une amélioration de longue durée. Une nouvelle poussée d'infection en mai 1951 a résisté à tous les traitements entrepris. Après test de sensibilité, un traitement par la terramycine à la dose d'une capsule toutes les quatre heures pendant quatre jours, produit un excellent résultat dès le premier jour. Les urines sont stériles et cette amélioration dure deux mois. Un nouvel examen bactériologique pratiqué le 19 décembre 1951 montre la présence de colibacille et d'entérocoque dans les urines avec un culot très riche en polynucléaires. Un traitement par le chloramphénicol guérit le malade en huit jours.

Observation n° 24.

Examen d'urine du 7 avril 1951 : *entérocoque + staphylocoque.*

A. 3 γ. C. 3 γ.
P. 2,5 u.o. S. 1,5 γ.
T. 1,5 γ.

Infecté urinaire chronique depuis une prostatectomie en deux temps, ce malade bénéficie d'une amélioration passagère des troubles fonctionnels dont il souffre après un traitement par la streptomycine indiquée par le laboratoire.

Observation n° 25.

Examen d'urine du 24 août 1951 : *staphylocoque.*

A. 0,8 γ. C. 3 γ.
P. 25 u.o. S. 40 γ.
T. 0,5 γ. G. 200 γ.

Ce malade présente une cystite à staphylocoque secondaire à une tuberculose rénale actuellement stabilisée. Un traitement par la chloromycétine a donné un très bon résultat.

Observation n° 26.

Examen d'urine du 22 août 1951 :

Esch. Coli + *entérocoque* (B.K. inapparent actuellement).

A. 2 γ. C. 2 γ.
P. > 50 u.o. S. > 50 γ.
T. 1 γ. 1 γ. G. > 500 γ.

Bacillose urinaire traitée médicalement et actuellement stabilisée. Mais une infection à entérocoques entraîne une cystite dont les signes cliniques sont améliorés par un traitement à la chloromycétine.

Observation n° 27.

Examen d'urine du 1er septembre 1951 . *proteus mirabilis.*

A. 12 γ. C. 25 γ.
P. > 50 u.o. S. 12 γ.
T. 3 γ. G. > 500 γ.

Tumeur de la vessie traitée par aiguillage de radium en

1949. Depuis cette intervention, le malade souffre d'une cystite rebelle. Une cystostomie pratiquée devant l'intensité des signes de cystite révèle la présence d'un calcul qui va être enlevé par le Professeur Darget. Avant l'intervention, un traitement par l'antibiotique indiqué par le laboratoire : la terramycine, a été institué.

Observation n° 28.

Examen d'urine du 28 mai 1951 : *entérocoque* + *Esch. Coli.*

A. 0,35 γ. C. 12 γ.
P. 25 u.o. S. 50 γ.
T. 3 γ. G. > 500 γ.

Souffrant d'une prostatite chronique rebelle à toute thérapeutique, ce malade a été soulagé pendant un mois après un traitement par l'auréomycine indiquée par le laboratoire.

Observation n° 29.

Examen d'urine du 6 juillet 1951 : *Esch. Coli.*

A. 6 γ. C. 4 γ.
P. > 50 u.o. S. 3 γ.
T. 3 γ. G. > 500 γ.

Ce malade a présenté à l'âge de 25 ans une blennorragie et depuis 1934 souffre d'une prostatite causant un résidu vésical important. En 1943, une poussée aiguë de cystite avec mictions toutes les quatre heures et température élevée oblige le Professeur Darget à installer alors une sonde à demeure pour lavage vésicaux, et à pratiquer une résection endoscopique. Ce traitement améliore le malade pendant un temps assez long. Une cystoscopie révèle l'existence d'un diverticule vésical. Au mois de juillet 1951, le malade présente une poussée de tem-

pérature avec urines sales. Le résidu vésical est de 60 cc. On pratique des lavages vésicaux qui améliorent le malade. Celui-ci va commencer une série de lavages quotidiens accompagnés de prise, par voie buccale, de chloramphénicol indiqué par le test de sensibilité.

Observation n° 30.

Examen d'urine du 31 décembre 1951 : *staphylocoque doré.*

A. 0,5 γ. C. 3 γ.

P. 6 u.o. S. 0,5 γ.

T. 0,35 γ. G. 30 γ.

En 1939, ce malade est opéré par le Professeur Darget pour un phlegmon périnéphrétique. Puis, le malade présente une pyélonéphrite chronique traitée alors par rubiazol et bleu de méthylène. L'urographie révèle la présence d'une dilatation du bassinet droit. En 1949, une cure de 1.500.000 u.o. de pénicilline améliore les signes fonctionnels présentés. L'examen de la sensibilité du staphylocoque en cause a été pratiqué pour fixer le traitement à effectuer si une nouvelle poussée infectieuse se produit.

Observation n° 31.

Examen d'urine du 12 novembre 1951 : *aérobacter aérogènes.*

A. 3 γ. C. 1,5 γ.

P. > 50 u.o. S. > 50 γ. T. 25 γ. G. 1.200 γ.

En 1949, début d'une bacillose rénale bilatérale traitée par P.A.S. calcium et stérogyl, actuellement stabilisée. Mais ce malade présente une cystite à aérobacter aérogènes bien améliorée par un traitement de chloramphénicol.

Observation n° 32.

Examen du 28 mai 1951 : *proteus vulgaris*.

A. 1,5 γ. C. 6 γ.

P. > 50 u.o.. S. > 50 γ.

T. 1,5 γ. G. 400 γ.

Malade présentant une prostatite chronique. Après l'examen de laboratoire, un traitement par l'auréomycine améliore les signes fonctionnels pendant un mois et demi.

Observation n° 33.

Examen de liquide prostatique du 21 septembre 1951 : *staphylocoque*.

A. 0,5 γ. C. 3 γ.

P. 0,5 u.o. S. 1,5 γ.

T. 0,5 γ. G. 600 γ.

Ce malade souffre d'une urétrite à staphylocoques sensibles à la pénicilline; traité par ce produit, il guérit en quarante-huit heures.

Observation n° 34.

Examen d'urine du 1er août 1951 : *rares staphylocoques dorés*.

A. 3 γ. C. 5 γ.

P. 12 u.o. S. > 50 γ.

T. 0,5 γ. G. 400 γ. R. > 500 γ.

Néoplasme de la vessie traité par aiguillage de radium. Depuis, le malade souffre d'une infection urinaire importante.

Le traitement par la gantrisine indiquée par le laboratoire améliore pendant quelques mois les signes fonctionnels de cystite.

Observation n° 35.

Examen d'urine du 29 mai 1951 : *proteus vulgaris.*

A. > 50 γ. C. 20 γ.
P. > 50 u.o. S. > 50 γ.
T. > 50 γ. G. > 500 γ.

Cystite faisant suite à un aiguillage de radium pour tumeur de la vessie. Le traitement par la chloromycétine, bien que la sensibilité à ce produit du proteus en cause soit assez faible, donne un résultat spectaculaire dès le soir de la première prise; les urines du malade deviennent claires et stériles.

Observation n° 36.

Examen de liquide prostatique du 11 juin 1951 : *entérocoque*

A. 35 γ. C. > 50 γ.
P. > 50 u.o. S. > 50 γ.
T. 1,5 γ. G. 2.500 γ.

Ce malade souffre d'une prostatite ancienne subissant des poussées aiguës. Le Professeur Darget trouve, au cours d'un examen, une prostate douteuse avec gros lobe gauche induré. Un traitement par la terramycine améliore cliniquement ce malade et fait disparaître les risques d'hypertrophie prostatique.

Observation n° 37.

Examen d'urine du 16 août 1951 :
Staphylocoque + Esch. Coli + entérocoque.

A. 25 γ. C. 6 γ.

P. > 50 u.o. S. > 50 γ.

T. 50 γ. G. > 500 γ.

Tumeur de la vessie traitée par aiguillage de radium. Dans les suites immédiates, une cystite très intense apparaît. La sensibilité des germes en cause est pratiquée. Un traitement par le chloramphénicol (1,5 gr par jour) est commencé et apporte une amélioration des signes fonctionnels. Mais des troubles digestifs importants imposent un arrêt du traitement au troisième jour. Des injections de pénicilline à la dose de 200.000 u.o. par jour atténuent légèrement les signes de cystite.

Observation n° 38.

Examen d'urine du 25 septembre 1951 : *paracolon aérobacter.*

A. 3 γ. C. 6 γ.

P. > 50 u.o. S. > 50 γ.

T. 0,5 γ. G. 1.500 γ.

Néoplasme de la prostate traité à deux reprises par une résection endoscopique. Le malade entre en clinique dans le courant du mois de septembre 1951; il présente des signes de cystite aiguë et une rétention d'urines presque complète. Il est traité par la gantrisine, en comprimés puis en injections, toutes les six heures, pendant quinze jours. La cystite s'améliore légèrement. Après quinze jours d'arrêt, devant la reprise des signes fonctionnels, le Professeur Darget fait pratiquer un test de sensibilité. Le traitement par l'auréomycine (1,5 gr par jour pendant 10 jours) qui est pratiqué alors améliore nettement les signes fonctionnels.

Observation n° 39.

Examen d'urine du 29 septembre 1951 : *proteus mirabillis.*

A. 50 γ. C. 40 γ.

P. > 50 u.o. S. > 50 γ.

T. 50 γ. G. 1.200 γ.

Tumeur de la vessie traitée par aiguillage de radium, suivi d'infection vésicale provoquant une ouverture de la plaie de cystostomie et un abcès de la paroi. Un traitement par la gantrisine indiquée par le laboratoire est très mal supporté, le malade présentant des éruptions, et doit être interrompu rapidement. Une thérapeutique mixte par la chloromycétine et la streptomycine fait baisser la température mais n'apporte aucune amélioration des signes fonctionnels.

Observation n° 40.

Examen d'urine du 24 novembre 1951 : *proteus mirabillis.*

A. 40 γ. C. 0,5 γ.

P. 5 u.o. S. 4 γ.

T. 25 γ. G. 35 γ.

Observation n° 41.

Examen d'urine du 20 juin 1951 : *proteus vulgaris.*

A. 6 γ. C. 1,5 γ.

P. > 50 u.o. S. > 50 γ.

T. 1,5 γ. G. 500 γ. R. > 500 γ.

Depuis une néphrite hématurique consécutive à des manœuvres abortives, cette malade présente une infection urinaire

chronique. Un examen urographique a montré une hydronéphrose avec dilatation urétérale bilatérale. Un traitement par la chloromycétine produit une amélioration nette mais peu durable.

Observation n° 42.

Examen d'urine du 16 août 1951 : *proteus mirabilis*.

A. 40 γ. C. 12 γ.
P. > 50 u.o. S. > 50 γ.
T. 50 γ. G. 500 γ.

Tumeur de la vessie traitée par aiguillage de radium en septembre 1951 sous couvert d'un traitement par la gantrisine, une ampoule matin et soir en injections intramusculaires avant l'intervention et pendant huit jours après l'intervention. Le malade a présenté des suites opératoires excellentes.

Observation n° 43.

Examen d'urine du 11 décembre 1951 : *Esch. Coli*.

Technique des disques (Institut Pasteur).

A. > 50 γ. C. > 50 γ.
T. > 50 γ. S. > 50 γ.
P. > 50 u.o.

Technique des dilutions : association.

C. 25 γ. G. 1.200 γ.
T. 25 γ.

C. > 50 γ. G. 1.200 γ.
T. > 50 γ. C. 12 γ.
A. > 50 γ.

Le malade présente des hématuries en janvier 1950. Un diagnostic de tumeur de la vessie ayant été porté à ce moment-là, le malade a refusé une cystectomie proposée par un chirurgien. Le professeur Darget pratique en juillet 1951 une cystoscopie révélant une tumeur importante à prédominance droite occupant tout le bas-fond vésical. Il intervient alors pour une implantation d'aiguilles de radium et met en place une sonde urétrale. Un traitement complémentaire par radiothérapie est institué en septembre; on enlève alors la sonde de cystostomie. Le malade présente depuis lors une cystite intense sans trouble de l'état général ni température. Le traitement entrepris par association de la chloromycétine et de la gantrisine ne donne aucun résultat, et le Professeur Darget pratique, en janvier 1952, une section des nerfs érecteurs.

Observation n° 44.

Examen d'urine du 13 mars 1951 : *proteus vulgaris*.

A. 12 γ. C. 6 γ.
P. > 50 u.o. S. 50 γ.
T. 1,5 γ.

Examen d'urine du 1er mai 1951 : *staphylocoque*.

A. 25 γ. C. 25 γ.
P. 25 u.o. S. > 100 γ.
G. 250 γ. T. 20 γ.

La malade a subi, en 1944, une néphrectomie droite pour tuberculose rénale. En 1946, elle a présenté une cystite, avec présence de B.K. dans les urines, traitée médicalement. Depuis 1948, ses urines ne contiennent plus de B.K. La cystite persiste cependant et, après des traitements par la pénicilline et la

streptomycine qui ne donnent aucun résultat, un test de sensibilité est pratiqué. Il montre l'action de la gantrisine qui permet d'obtenir un résultat spectaculaire sur les signes fonctionnels en faisant disparaître la pesanteur précédant la miction et la pollakyurie. Les urines s'éclaircissent mais ne redeviennent pas stériles.

Observation n° 45.

Examen de pus du 22 mai 1951 : *coliformes + entérocoques.*

A. 25 γ. C. 6 γ.

P. 12 u.o. S. 25 γ.

T. 50 γ. R. 1.500 γ.

Ce malade est traité sans résultat depuis plusieurs années pour de nombreuses fistules périnéales à germes variés. La chloromycétine permet en une semaine une guérison qui dure depuis six mois.

Observation n° 46.

Examen d'urine du 6 septembre 1951 : *alcaligènes foecalis.*

A. 25 γ. C. 15 γ.

P. > 50 u.o. S. 50 γ.

T. 1 γ. G. > 500 γ.

Malade qui présente une bacillose rénale traitée par streptomycine, calcium et stérogyl. Les urines de ce malade ne contiennent pas actuellement de B.K. mais la présence d'un alcaligènes foecalis provoque une cystite que l'on traite par la chloromycétine (12 gr en tout). Les signes fonctionnels disparaissent dès le deuxième jour du traitement et les urines sont encore stériles deux mois après celui-ci.

Observation n° 47.

Examen de liquide prostatique du 14 avril 1951 : *Esch. Coli.*

A. 12 γ. C. 3 γ.
P. 6 u.o. S. 0,3 γ.
T. 1,5 γ. G. 6 γ. R. 15 γ.

Abcès de la prostate à Esch. Coli ayant entraîné une rétention d'urine. Le traitement par la streptomycine (1,5 gr pendant dix jours) guérit l'abcès sans intervention chirurgicale alors que le malade en souffrait depuis cinq ans.

Observation n° 48.

Examen d'urine du 12 novembre 1951 : *entérocoque + Esc. Coli.*

A. > 50 γ. C. 6 γ.
P. 25 u.o. S. > 50 γ.
T. > 50 γ. G. 2.500 γ.

Cystite ancienne pour laquelle on pratique une cystoscopie qui ne révèle rien d'anormal. Un résidu vésical très important malgré sondages et lavages tous les soirs entretient la suppuration. La chloromycétine donnée pendant dix jours à la dose de 1,5 gr par jour améliore considérablement le malade en supprimant les douleurs qu'il présentait. L'amélioration dure depuis trois mois.

Observation n° 49.

Examen d'urine du 13 avril 1951 : *Esch. Coli.*

A. 25 γ. C. 20 γ.
P. 50 u.o. S. > 100 γ. T. 12 γ.

Tumeur de la vessie traitée par aiguillage de radium il y a un an. Depuis cette intervention, le malade souffre d'une cystite rebelle à tout traitement. La tumeur n'étant pas sensible au radium, l'état général est très mauvais. Après recherche de la sensibilité, le malade fait une cure de chloramphénicol qui améliore considérablement pendant deux mois les troubles fonctionnels dont il souffrait.

Observation n° 50.

Examen du 14 juin 1951 :

entérocoque + Esch. Coli.

A. 25 γ. C. 10 γ.

P. 6 u.o. S. > 50 γ.

T. 1 γ. G. 500 γ.

R. 500 γ.

Ce malade a subi en 1946 une néphrectomie pour tuberculose rénale pratiquée par le Professeur Darget. Après cette intervention, il a continué à souffrir d'une cystite due à la persistance de B.K. En 1948, ses urines ne contenaient plus de B.K. mais des colibacilles. Des traitements successifs par la pénicilline, la streptomycine, le rufol et l'irgafène ne donnent pas de résultat. Le malade vient de commencer une cure de terramycine indiquée par le test de sensibilité.

Observation n° 51.

Examen d'urine du 11 août 1951 : *Esch. Coli.*

A. 25 γ. C. 10 γ.

P. > 50 u.o. S. > 50 γ.

T. 3 γ. G. > 500 γ.

Tumeur de la vessie traitée en 1946 par aiguillage de radium et en 1949 par application d'isotopes radio-actifs. Une cystite fait suite à ces interventions. Un traitement par le chloramphénicol (1,5 gr par jour) pendant deux semaines, améliore l'état général mais a peu d'action sur l'Esch. Coli que l'on retrouve encore dans les urines deux mois après l'arrêt du traitement. Le malade vient de rentrer à nouveau à l'hôpital pour subir une nouvelle cystoscopie. Il va commencer un traitement par la terramycine.

Observation n° 52.

Examen d'urine du 26 juin 1951 : *Esch. Coli.*

A. 50 γ. C. 3 γ.
P. > 50 u.o. S. > 50 γ.
T. 1,5 γ. G. 500 γ.

Tumeur de la vessie traitée en 1947 par aiguillage de radium. Depuis cette intervention, le malade souffre d'une infection vésicale entretenue par de fréquentes cystoscopies de contrôle et rebelle au traitement. Une cure de chloromycétine a remarquablement modifié cette infection d'une façon qui paraît définitive.

Observation n° 53.

Examen d'urine du 23 juillet 1951 :

staphylocoque + Esch. Coli.

A. > 50 γ. C. 12 γ.
P. > 50 u.o. S. 50 γ.
T. > 50 γ. G. 250 γ.

Tumeur de la vessie opérée selon sa technique personnelle par le Professeur Darget. La radiothérapie pratiquée dans les

suites opératoires a été très mal supportée. Ce malade souffre d'une cystite légèrement améliorée par un traitement de streptomycine après recherche de sensibilité des germes en cause.

Observation n° 54.

Examen d'urine du 22 janvier 1951 :

Esch. Coli + staphylocoque + entérocoque.

A. 100 γ. C. 6 γ.

P. > 100 u.o. S. 50 γ.

Tumeur siégeant dans un diverticule vésical pour laquelle le Professeur Darget intervient en 1950. Il pratique alors un aiguillage de radium. Le malade supporte bien l'intervention et les suites immédiates sont bonnes. Du jour où la vessie est refermée, les accidents infectieux débutent, marqués par une fièvre élevée à 40° et une grosse atteinte de l'état général. Les antibiotiques prescrits alors ne donnent aucun résultat. On pratique une nouvelle cystostomie pour drainage et une recherche de sensibilité. Celle-ci indique la chloromycétine qui apporte une amélioration très nette des signes infectieux. On laisse en place une sonde vésicale. L'état général est très mauvais et quinze jours après se produit une nouvelle poussée infectieuse traitée également par la chloromycétine. Ce traitement entraîne une sédation des signes de cystite mais le malade meurt.

Observation n° 55.

Examen d'urine du 27 novembre 1951 :

Esch. Coli + staphylocoque.

A. 0,35 γ. C. 1,5 γ.

P. 0,6 u.o. S. > 50 γ.

T. 0,35 γ. G. 35 γ.

Cystite rebelle de date ancienne avec rétraction vésicale et mictions incessantes (toutes les 20 minutes). La recherche de B.K. reste constamment négative, mais on met en évidence une infection rénale bilatérale avec mauvais fonctionnement et lithiases disséminées dans le parenchyme. Un traitement préopératoire par la pénicilline et la chloromycétine et une énervation chirurgicale de la vessie améliore fonctionnellement ce malade qui ne présente plus que des mictions toutes les trois heures.

Observation n° 56.

Examen d'urine du 26 novembre 1951 : *paracolon aérobacter plus B.K. résistant à streptomycine.*

A. 10 γ. C. 1 γ.
P. > 5 u.o. S. > 50 γ.
T. 1 γ. G. 200 γ.

Bacillose urinaire ancienne, traitée médicalement. Rétraction vésicale et cystite rebelle. Une surinfection par le paracolon aérobacter est traitée avec succès par la chloromycétine, mais les troubles fonctionnels persistent, dus à la présence du bacille de Koch résistant d'ailleurs à la streptomycine.

Observation n° 57.

Examen d'urine du 29 novembre 1951 : *entérocoque.*

A. 0,5 γ. C. 5 γ.
P. > 5 u.o. S. > 50 γ.
T. 0,7 γ. G. 2.500 γ.

Néphrectomie gauche pour lithiase rénale pratiquée par le Professeur Darget sous couvert d'un traitement par la pénicilline indiquée par le laboratoire. Après des suites opératoires simples, le malade sort le onzième jour de la clinique.

Observation n° 58.

Examen d'urine après massage prostatique du 11 septembre 1951 : *staphylocoque.*

A. 1 γ. C. 1,5 γ.

P. 0,8 u.o. S. > 50 γ.

T. 0,5 γ. G. 20 γ.

Dans les antécédents de ce malade, on relève une gonococcie, il y a vingt-cinq ans. Depuis trois mois, il présente un écoulement urétral signant une prostatite chronique. Un examen de laboratoire permet d'isoler un staphylocoque sensible à l'auréomycine et à la pénicilline. Un traitement combiné par ces deux produits entraîne une guérison qui se maintient depuis deux mois.

Observation n° 59.

Examen d'urine du 2 avril 1951 : *proteus vulgaris.*

A. > 50 γ. C. > 50 γ.

P. > 50 u.o. S. > 50 γ.

T. > 50 γ. G. 5.000 γ.

Ce malade a subi en 1949 une néphrostomie droite pour lithiase rénale. Une lithiase rénale gauche avec volumineuse hydronéphrose entretient une infection urinaire pour laquelle une recherche de sensibilité des germes est pratiquée. Celle-ci ne montre pas de produits actifs et le traitement ne donne aucun résultat.

Observation n° 60.

Examen d'urine du 31 juillet 1951 : *Esch. Coli.*

A. > 50 γ. C. 20 γ.

P. > 50 u.o. S. > 50 γ.

G. 500 γ. R. > 500 γ.

Cette malade a présenté une fistule urétro-vaginale secondaire à une hystérectomie traitée par suppression de l'urètre. Elle vient consulter le Professeur Darget qui entreprend un forage de l'urètre selon la technique de Marion. Une cystite rebelle fait suite à cette intervention conduisant à pratiquer une section des nerfs érecteurs par voie basse. Après fermeture de la cystostomie, on effectue des dilatations fréquentes de l'urètre qui entraînent chaque fois des poussées infectieuses. La malade a été traitée par la pénicilline et la streptomycine qui ont légèrement atténué l'importance de ces poussées infectieuses.

COMMENTAIRES SUR LES OBSERVATIONS

Quelques conclusions peuvent être tirées de l'étude du tableau groupant le nombre de souches étudiées sensibles ou résistantes par rapport à chaque anti-bactérien.

1) Le peu d'action de la pénicilline sur l'ensemble des germes étudiés, 23 % seulement des souches étant sensibles à ce produit. Le maximum d'action est obtenu sur les staphylocoques et les entérocoques. Toutefois, en clinique, l'action de la pénicilline est souvent supérieure à celle prévue après un test de sensibilité. Cela tient à l'action bactériostatique de la pénicilline permettant une lyse des corps microbiens par les polynucléaires.

2) La streptomycine présente une action sur 41 % des souches étudiées de Esch. Coli et sur 50 % des souches de staphylocoques. En dehors de ces deux groupes, les autres germes sont très peu sensibles à ce produit.

3) Les quatre autres anti-bactériens que nous avons étudiés sont par contre beaucoup plus actifs puisque, en moyenne, 70 % des germes sont sensibles à ces produits.

a) La chloromycétine a donné « in vitro » les résultats les meilleurs : 52 germes sur 61 sont sensibles, soit 85 %. Les proteus, soit isolés, soit en association avec d'autres germes, peuvent être considérés comme les moins sensibles. En effet, dans tous les autres groupes de germes, le nombre des souches résistantes est très peu élevé. La chloromycétine nous semble donc tout particulièrement intéressante en pathologie urinaire.

b) La seconde place doit être réservée à la gantrisine, vis-à-vis de laquelle 43 germes sur 61, soit 70 %, sont sensibles. C'est dans le groupe des Esch. Coli que nous trouvons le plus grand nombre de souches sensibles. Les proteus ne sont guère plus sensibles qu'à la chloromycétine. L'action la moins bonne se manifeste sur l'alcaligènes, l'aérobacter aérogènes et l'entérocoque.

c) Nous avons trouvé 39 germes sensibles à l'auréomycine, soit un pourcentage de 64 %. Le staphylocoque, l'entérocoque, l'aérobacter aérogènes sont les germes les plus sensibles. Par contre, l'alcaligènes, les proteus et l'Esch. Coli isolés sont sensibles en très petit nombre à ce produit.

d) La terramycine présente un effet optimum sur le proteus vulgaris, le paracolon aérobacter, le staphylocoque et l'entérocoque. 62 % des germes étudiés sont sensibles à ce produit. Les Esch. Coli isolés ont montré une sensibilité dans 50 % des cas.

L'étude de la sensibilité des germes ayant une application clinique immédiate, il importe de préciser les résultats thérapeutiques obtenus après cet examen. Dans tous les cas que nous avons étudiés, ces résultats ont été bons. Il faut toutefois remarquer que dans la grande majorité de nos observations, les malades cités sont porteurs d'infection chronique. Cette infection est, la plupart du temps, entretenue par une cause anatomique, le plus souvent prostatique, parfois calculeuse. Tant qu'une action chirurgicale n'aura pas été entreprise pour éliminer la cause favorisante, l'infection persistera. Nous citerons, comme exemple, les observations portant les numéros 9, 16 et 18.

Le premier malade, observation n° 9, a présenté après une urétrite, un abcès de l'épididyme droit. Traité par auréomycine et chloromycétine sans résultat, la guérison a été obtenue après un traitement par la gantrisine. Une nouvelle poussée infectieuse au niveau de son épididyme conduit le docteur

Ballanger à ponctionner cet abcès. L'étude du pus recueilli montre un Esch. Coli sensible à la chloromycétine et à la terramycine. Soumis à cette thérapeutique mixte, le malade voit sa température baisser mais les signes locaux persistent. Ce n'est qu'après incision de l'abcès permettant à celui-ci de se vider que l'on assiste à une guérison complète et durable. Le peu d'action obtenue par l'administration des antibiotiques s'explique par le fait que l'abcès était entouré d'une véritable coque s'opposant à l'action de ces produits.

Le deuxième malade, observation n° 16, présente dans ses antécédents une crise de coliques néphrétiques en 1947. Pendant l'été de 1951, il commence une infection urinaire avec très mauvais état général et fièvre irrégulière. Traité, après étude de la sensibilité de l'Esch. Coli que l'on a isolé dans ses urines, par des injections de streptomycine, il est amélioré. Mais, une radio révélant la présence d'un petit calcul enclavé dans l'uretère gauche conduit le Professeur Darget à intervenir par voie basse pour enlever, par lithotritie, ce calcul. L'amélioration est spectaculaire et les urines redeviennent stériles. Il est vraisemblable que dans ce cas, l'infection était entretenue par le calcul et que seule son élimination pouvait entraîner une guérison durable.

La troisième observation (n° 18), est celle d'un malade présentant une hypertrophie prostatique ancienne négligée. Depuis un an, le malade est traité par des oestrogènes de synthèse car on craint une dégénérescence maligne. Il est de plus infecté. Soumis successivement à des cures par les divers antibiotiques, il présente cependant une fièvre régulière et un très mauvais état général. Sa vessie contenant un gros résidu, il doit se sonder régulièrement chaque jour. Le test de sensibilité pratiqué met en évidence un entérocoque sensible à l'auréomycine, à la chloromycétine, à la pénicilline et à la terramycine. Le Professeur Darget le traite par l'auréomycine mais la température persiste. Il décide alors d'intervenir pour pratiquer une résection endoscopique de la prostate. Avant celle-ci,

le traitement par l'auréomycine est poursuivi. Dans les suites opératoires, aucune poussée infectieuse ne se manifeste et le malade sort rapidement guéri de la clinique. Depuis cette intervention, la température de ce malade est redevenue normale, son état général s'est transformé et ses urines sont enfin redevenues stériles.

Malheureusement, il existe en urologie de nombreux cas où cette action chirurgicale curatrice ne peut être entreprise. Il s'agit de malades porteurs de prostatite chronique favorisant une infection urinaire à germes variés ou atteints de bacillose rénale stabilisée mais surinfectée par d'autres germes. Dans ces nombreux cas, les médications anti-infectieuses échouent successivement, un germe étant remplacé immédiatement par un autre résistant au traitement entrepris. La détermination de la sensibilité des germes en cause permet un traitement spécifique plus actif conduisant à la disparition ou au soulagement temporaires des signes fonctionnels. Cet arrêt des douleurs n'est pas négligeable chez des malades qui souffrent souvent depuis des mois.

Une autre catégorie de malades dont nous citons de nombreuses observations dans ce travail est également justiciable de la détermination de la sensibilité des germes. Il s'agit de ceux atteints de tumeur maligne de la vessie auxquels le Professeur Darget applique un traitement qu'il a parfaitement codifié : **la radium thérapie à vessie ouverte.** Ce traitement présente de gros avantages. Il est applicable à des tumeurs siégeant en n'importe quel point de la vessie alors que la cystectomie partielle ne s'adresse qu'à des tumeurs siégeant à l'hémisphère supérieur. D'autre part, il donne des résultats supérieurs à la cystectomie totale « Opération mutilante presque inhumaine » puisque enlevant en bloc vessie, prostate et vésicules séminales et obligeant à une urétérostomie cutanée ou intestinale bilatérale. Nous ne rentrerons pas dans les détails de la technique d'application. Il nous suffit d'indiquer qu'elle consiste en l'implantation à la base de la tumeur d'aiguilles

de radium ou, dans le cas d'une tumeur siégeant sur le bas-fond, en l'application à son contact d'un ballonet porteur d'aiguilles de radium. L'isolement des parties saines est réalisé par la mise en place d'un écran constitué par une lame de caoutchouc au plomb ou un ballonet rempli de nitrate de plomb. La vessie est refermée sur un drain de Marion et les aiguilles sont laissées pendant cinq ou six jours au contact de la tumeur. La complication majeure de cette intervention est l'infection dans les suites opératoires. Pour la combattre, il est indispensable de connaître la sensibilité aux antibiotiques des germes en cause. Cela permet des suites opératoires simples et une convalescence écourtée.

Les échecs des traitements par les anti-bactériens tendent à développer actuellement l'emploi d'une thérapeutique par association entre plusieurs anti-bactériens. De nombreux auteurs ont, en effet, signalé l'intérêt d'une association entre deux produits dans le traitement des septicémies à long cours ou des infections chroniques tenaces. Dès 1946, Hunter, traitant un cas d'endocardite d'Osler, se rend compte que le streptococcus viridans isolé est résistant à la pénicilline et à la streptomycine mais sensible à l'association de ces deux produits. Il obtient une guérison avec 4.000.000 u.o. de pénicilline et 4 gr de streptomycine. En 1949, Robbins et Tompset guérissent avec 6.000.000 u.o. de pénicilline et 2 gr de streptomycine une endocardite d'Osler à entérocoque. En 1950, Benhamou et Sorel signalent l'augmentation de la sensibilité des germes typhiques et paratyphiques lorsque l'on associe l'auréomycine à la chloromycétine. Ils obtiennent ainsi des guérisons de typhoïdes malignes après échec d'un traitement par la chloromycétine.

A l'encontre de ces résultats, Jawetz et son école mettent en évidence l'action antagoniste de la pénicilline et de l'auréomycine ou de la terramycine vis-à-vis d'un streptocoque Pyogène et d'un Klebs pneumoniae. Armstrong, en 1951, étudiant les associations d'antibiotiques actives sur le pseudomonas aeruginosa et le proteus montrent l'action synergique de la

pénicilline et de la streptomycine et l'action antagoniste de la pénicilline et de la chloromycétine. L'explication de ces faits est donnée par l'étude de la croissance des germes « in vitro ». Si on essaie de développer la résistance d'une souche par passages successifs sur des milieux contenant des quantités croissantes d'anti-bactériens, on se rend compte que cette résistance augmente par paliers. Chaque augmentation est séparée de la suivante par un intervalle imprévisible. En faisant intervenir la notion de **« bactérie unité »** par rapport au groupe bactérien (Hauduroy), on peut admettre que un seul germe était au départ résistant à l'anti-bactérien. Celui-ci ne laissera pousser que la descendance de ce germe. Des mutations successives vont se produire et ce n'est qu'après un nombre assez grand de mutations que la résistance apparaîtra.

En replaçant ces données en clinique, on voit donc que l'emploi d'une dose initiale trop faible d'anti-bactériens favorise les premières mutations en ne les arrêtant pas. Par contre, l'emploi de doses fortes d'emblée rend improbables ces mutations. Si un germe est sensible à deux anti-bactériens, même à des taux différents, on peut penser que les mutations auront encore moins de chance de se produire en présence de ces deux produits.

Benhamou et Sorel, dans leur rapport aux journées de thérapeutique de Paris classent les associations d'anti-bactériens en :

— Synergiques;

— Apparentées;

— Antagonistes.

Nous avons parlé des associations synergiques. Ce sont celles qui associent la pénicilline et la streptomycine dans les infections à staphylocoques et streptocoques, la streptomycine et l'auréomycine dans les brucelloses, la streptomycine et les sulfamides dans les infections urinaires à germes gram .

Les associations entre la chloromycétine, l'auréomycine, la terramycine étudiées par Herrel et Pansy montrent que la résistance obtenue vis-à-vis d'un de ces antibiotiques se manifeste également pour les autres. Elles rentrent donc dans la catégorie des associations apparentées. Machebeuf et Colab ont prouvé que chaque antibiotique agit électivement sur un système enzymatique du microbe. La presque similitude des spectres d'absorption de ces trois antibiotiques serait la raison de leur action parallèle. La conclusion pratique d'une telle action est l'emploi d'une association entre ces produits à dose massive pour empêcher la résistance à un seul de se produire.

L'action antagoniste des associations entre la pénicilline, d'une part, et l'auréomycine, la chloromycétine et la terramycine, d'autre part, a été étudiée sur le streptocoque et le klebs pneumoniae. En ajoutant de faibles doses de terramycine et d'auréomycine (0,10 à 5 γ) sur une culture de streptocoques sensibles à la pénicilline, on constate un abaissement de l'action bactéricide de la pénicilline. L'action bactériostatique est, par contre, peu influencée. La réciproque n'est pas vraie : si un germe est sensible à l'auréomycine, à la chloromycétine et à la terramycine on n'obtient pas de baisse d'activité par l'adjonction de pénicilline. L'étude « in vivo » a montré une mortalité plus forte chez des souris infectées par un streptocoque et traitées par une association entre la pénicilline et l'auréomycine. Y a-t-il inactivation chimique d'un produit par l'autre ? Cela est peu probable puisque des germes sensibles à l'auréomycine et à la terramycine ne sont pas plus résistants lorsqu'on ajoute de la pénicilline. Il s'agit plus vraisemblablement d'une conséquence du mécanisme d'action de la pénicilline. Celle-ci n'agit, en effet, que sur les germes en voie de multiplication. Les autres antibiotiques ayant un rôle bactériostatique inhibent cette multiplication et diminuent d'autant l'activité de la pénicilline. Pour éviter cette action antagoniste il vaut mieux augmenter les doses pour éviter le risque de voir échapper une bactérie résistante.

Toutes ces thérapeutiques ne pourront se réaliser qu'avec la collaboration du laboratoire. C'est lui qui indiquera les associations les plus utiles et permettra de fixer les doses actives. Ces associations sont particulièrement intéressantes à employer en urologie où nous avons montré les difficultés rencontrées pour obtenir des résultats satisfaisants. Nous n'avons cité dans notre travail qu'une observation relatant l'étude de l'action d'une association d'anti-bactériens. Cette étude n'a montré, « in vitro », que des taux de sensibilité limites et le traitement entrepris aboutit à un échec.

La thérapeutique des affections tuberculeuses présente souvent des difficultés. L'apparition de la streptomycino-résistance toujours possible, oblige soit à des cures discontinues de ce produit, soit à l'association de P.A.S. ou de thiosemicarbazone. La meilleure façon de conduire le traitement sera indiquée par un test de sensibilité du B.K. vis-à-vis de ces trois médicaments. Pour cet examen, on utilisera la méthode des dilutions en milieu de Dubos. Nous avons expérimenté cette méthode dans des cas de tuberculose de l'arbre urinaire. Les résultats thérapeutiques obtenus, en suivant les indications fournies, ont toujours été bons. Ces observations feront l'objet d'une publication ultérieure.

Les articles publiés dans la presse médicale pour signaler l'emploi de ce test avant une thérapeutique par les anti-bactériens dans des spécialités diverses se font actuellement plus nombreux. Cela nous semble être la meilleure preuve de l'intérêt qui s'y attache.

CONCLUSIONS

La thérapeutique prescrite en suivant les indications générales des anti-bactériens conduit souvent à des échecs, des souches différentes d'un même germe présentant des sensibilités variables à un même produit.

L'emploi d'un examen de laboratoire permettant de déterminer rapidement la sensibilité d'un germe isolé dans chaque cas indique le traitement de choix.

Les soixante observations rapportées dans ce travail mettent en évidence la valeur de cet examen chez des malades urinaires.

Les indications des divers anti-bactériens dans les infections urinaires ont été fixées après de nombreuses études biologiques et cliniques.

Les sulfamides sont peu intéressants. Seuls, le rufol et la gantrisine actifs sur l'Esch. Coli, sont très employés.

La pénicilline a une action sur les germes gram +, mais une résistance à ce produit est toujours possible limitant son champ d'action.

La streptomycine est indiquée dans les infections dues à l'Esch. Coli. La résistance des germes est plus fréquente et plus tenace que dans le cas de la pénicilline.

L'action de l'auréomycine se manifeste surtout sur l'aérobacter-aérogènes et le virus P.P.L., agent de nombreuses urétrites amicrobiennes.

La chloromycétine donne d'excellents résultats dans les infections à germes gram —, notamment à Esch. Coli.

La terramycine est active sur l'Esch. Coli, le pyocyanique et le staphylocoque.

L'administration de ces trois derniers produits provoque fréquemment des accidents d'irritation gastro-intestinaux.

Les méthodes de laboratoire employées sont au nombre de trois :

La méthode de diffusion en gélose à partir de disques imbibés de solution d'antibiotiques fungiques apporte rapidement des résultats qualitatifs. La sensibilité des germes anaérobies peut être testée grâce à une modification de cette méthode. Les résultats quantitatifs sont obtenus par comparaison avec ceux fournis par la technique des dilutions. Celle-ci permet d'étudier la sensibilité de tous les antibactériens et même des associations entre plusieurs antibactériens. Elle donne des résultats précis en un temps assez court. C'est la méthode de choix qui a été employée dans la majorité des observations rapportées. La méthode d'enregistrement des courbes de croissance est trop longue pour un emploi courant.

Ces observations ont montré :

1) L'intérêt de la chloromycétine active sur 85 % des germes et de la gantrisine active sur 70 %;

2) Les résultats à peu près identiques obtenus en étudiant la sensibilité à l'auréomycine et à la terramycine des germes isolés;

3) Le peu d'action de la pénicilline et de la streptomycine.

4) La difficulté de détruire le proteus lorsque celui-ci est rencontré dans les urines du malade. La chloromycétine et la gantrisine sont les produits les plus actifs contre ce germe.

Les échecs des traitements entrepris après la détermination de la sensibilité sont dus à l'existence fréquente chez les malades urinaires de repaires anatomiques entretenant l'infec-

tion. Une action chirurgicale est indispensable pour obtenir la guérison complète de l'infection. Chez les infectés urinaires chroniques, le traitement indiqué par le laboratoire permet une amélioration temporaire des signes infectieux. Il est utile de tester la sensibilité des germes avant une intervention d'une certaine importance, tout particulièrement avant un aiguillage de radium pour tumeur de la vessie souvent compliqué d'infection post-opératoire.

La détermination de la sensibilité du B.K. à la streptomycine au P.A.S. et à la thiosemicarbazone permet une meilleure conduite du traitement.

	Totaux	Es. Coli	Pr Vul.	Pr. Mir.	Pr. Retg.	Alca.	Par. Aéro.	Staph.	Aér. Aéro.	Entéro.	Assoc.
Auréomycine											
	12	1	0	0	0	0	0	5	0	3	3
	17	6	3	0	0	0	1	1	2	0	4
	32	10	3	3	1	2	1	2	0	1	9
Chlorom.											
	14	3	2	1	0	0	1	2	1	1	3
	38	12	4	1	0	2	1	5	1	2	10
	9	2	0	1	1	0	0	1	0	1	3
Pénicilline											
	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	11	1	0	1	0	0	1	4	0	3	1
	48	16	6	2	1	2	1	3	2	1	14
Streptomycine											
	2	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	12	6	1	1	0	0	0	3	0	0	1
	47	10	3	2	1	2	2	4	2	4	15
Terramycine											
	21	3	1	0	0	1	2	6	0	3	5
	17	7	3	1	0	1	0	0	1	1	3
	23	7	2	2	1	0	0	2	1	0	8
Gantrisine											
	19	5	1	1	0	0	1	5	0	1	5
	24	9	4	2	0	1	1	1	0	0	6
	19	3	1	0	1	1	1	2	2	3	5

Ces chiffres indiquent, pour chaque produit, le nombre de souches très sensibles sur la première ligne; moyennement sensibles sur la seconde ligne, et sur la troisième ligne le nombre de souches échappant « in vitro » au traitement.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Pour le Doyen.*
Le 12 mars 1952,
L'Assesseur,
SIGALAS.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
DARGET.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 13 mars 1952.
Le Recteur,
G. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

AITOFF. — Action de l'auréomycine « in vitro ». *Annales Inst. Pasteur* (1950) 79 n° 2, p. 222.

BALLANGER, CASTETS, BONDONNY, BALLAN. — Etude de la résistance des microbes aux antibiotiques. Communication à la Soc. de chirurgie de Bordeaux et du Sud-Ouest, 28 juin 1951.

BENHAMOU, SOREL. — Association des antibiotiques fungiques dans le traitement des maladies infectieuses. *P. M.* (1951), 59, n° 76, p. 1591.

BLAKE. — The therapeutic indications of sulfonamides and penicillin. *J. A. M.* 1, 127, p. 517.

BROCHIER, GABRIEL. — Traitement des colibacilloses graves par la chloromycétine. *Bull. Association des gynéco. et obstétriciens.* 1950, t. 2, n° 2, p. 191.

BRYER, SCHOENBACH, CHANDLER, BLISS, LONG. — Aureomycin, Experimental and clinical investigations. *J. A. M. A.*, 138, p. 117.

BUGGS, BRONSTEIN, HIRSFELD, PILLING. — The in vitro action of streptomycin on bacteria. *J. A. M. A.*, 130, p. 65.

CARROL, ALLEN, FLYNN. — Treatment of the infections of the urinary tract with gantrisin (N. U. 445) *J. A. M. A.*, 142, p. 285.

CARROL, ALLEN, FLYNN. — Aureomycin, a clinical and laboratory study of its effects in urinary infections. *The journal of urology*, 62, n° 4, p. 574.

CHABBERT. — Titrage de la sensibilité des germes aérobies aux antibiotiques par la méthode de cupule en gélose. *Annales Inst. Pasteur* (1949), 76, p. 68.

Chabbert. — Titrage de la sensibilité microbienne aux antibiotiques. *Annales de biologie clinique* (1948), 6, p. 425.

Chabbert, Sureau. — Chloromycétine, taux de sensibilité des germes et titrage dans les humeurs. *Annales de biologie clinique* (1950), n° 8, p. 182.

Chen, Dienst. — Chloromycetin in non specific uretritis. *Uro. log and Cut. Review west Palm Beach. Fla.* (février 1950), 54, p. 77.

Collins, Finland. — Aureomycin in the treatment of infections of the urinary tract. *Surg. gyneco. and obstetric. U. S. A.* (1949), 89, p. 143.

Cooke. — A simple clinical method for the testing of penicillin in body fluid and for the testing of penicillin sensitivity to bacteria. *J. A. M. A.*, 127, p. 445.

R. Damade. — Les doses journalières de streptomycine et leur fractionnement. *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1949, p. 172.

R. Darget. — Tumeurs malignes de la vessie, 1951.

Eckmann. — La streptomycine contre les infections non spécifiques des voies urinaires. *Gazette médicale de France* (mai 1949), n° 10, p. 388.

Fergusson, Reinold, Wrigley. — The N. U. 445 in the treatment of the infections of the urinary tract. *The Lancet.* (1948), 255, p. 969.

Finland, Collins, Gocke, Wells. — Therapeutic by aureomycin. *Ann. Internat. Med. U. S. A.* (1949), 31, p. 39.

Finland, Wilcok, Franck. — La sensibilité « in vitro » de souches de streptocoques humains à 7 antibiotiques. *American Journal Clin. Pathol.* (1950), 20, n° 3, p. 208.

Ch. Flandin, Viala, F. Flandin. — Essai de traitement des colibacilloses urinaires. *Bull. Mem. Société de Médecine des Hôpitaux de Paris* (1949), p. 749.

Garrod, Sureau. — Rôle du laboratoire au cours d'un traitement pénicilliné. *Semaine des Hôpitaux* (14 janvier 1946), p. 57.

Garvey, Cline, Meads. — Chloramphenicol in Bacillary infections of the urinary tract. *Southern Medical Journal Birmingham* (1950), 43, p. 85.

Gray. — Observations on chloramphenicol. *The Lancet* (28 janvier 1950), n° 6596, p. 150.

Gray. — Some actions of chloramphenicol. *The Lancet* (28 janvier 1950), n° 6596, p. 170.

Guilbeau, Schoenbach. — Aureomycin in obstetrics-therapy and prophylaxis. *J. A. M. A.*, 143, p. 523.

Herrel, Heilman, Wellman. — Some observations bacteriologic pharmacologic and therapeutic of terramycin. *Ann. New-York Acad. Science* (1950), 53, p. 448.

Keefer. — Penicillin in the treatment of infections *J. A. M. A.*, 122, p. 1217.

Keefer. — Streptomycin in the treatment of infections. *J. A. M. A.* 132, p. 4.

Kennedy, Millar. — Paratyphoïd urinary carrier treated with chloramphenicol. *The Lancet* (13 janvier 1951), n° 6646, p. 92.

King, Lewis, Welch, Clarck, Johnson. — Clinical observations on the use of terramycin hydrochloride. *J. A. M. A.*, 143, p. 1.

Kirby. — Recent trends in antibiotic therapy. *J. A. M. A.* 144, p. 233.

Le-Mer. — La chloromycétine. Thèse de doctorat, Paris, 1950.

Levaditi. — La pénicilline (1945).

Levaditi. — La chloromycétine.

Linsell, Fletcher. — Laboratory and clinical experience with terramycin hydrochloride. *Brit. Med. Journal* (25 novembre 1950), p. 1190.

Long, Bliss, Chandler, Schoenbach, Bryer. — Bases expérimentales et utilisation clinique des antibiotiques. *Annales Inst. Pasteur* (1950), 79, p. 726.

Martin. — Rôle du laboratoire dans la thérapeutique par les antibiotiques. *Annales de biologie clinique* (août 1950), p. 477.

Martin, Chabbert, Sureau, Mousset. — L'antibiotique de choix. *P. M.* (1950), n° 49, p. 865.

Martin, Chabbert, Sureau. — Le test de sensibilité microbienne aux antibiotiques a-t-il un intérêt clinique ? *Semaine des Hôpitaux* (mars 1949), n° 23, p. 968.

Netter. — Contribution à l'étude de la sensibilité microbienne aux antibiotiques. Thèse de doctorat, Paris, 1950.

Ramelkampf, Maxon. — Staphyloccus aureus resistance to the action of penicillin. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med. U. S. A.* (1942), 51, p. 386.

Renoux, Terdjman. — Identification des germes gram — dans les urines par le milieu E. B. M. *P. M.* (février 1951).

Rubin, Golstein. — Aureomycin in urinary infections. *Anna. of Internal Medecine U. S. A.* (1950), 32, p. 661.

Rutenberg, Schweinberg. — Action of aureomycin in the infections of the urinary tract. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med. U. S. A.* (1949), 70, p. 464.

Schloss, Orkin, Seligman, Wasserman. — Infections of the urinary tract treated by aureomycin. *J. A. M. A.* 141, p. 897.

Sedallian, Maral, Blandin, Denihaut. — Sur les concordances des données biologiques et cliniques. *P. M.* (5 août 1949), p. 725.

Siboulet. — Infections urogénitales à ultra-germes. *P. M.* (9 mai 1951), p. 630.

Schweinberg, Rutenberg. — N. U. 445 in the infections of the urinary tract. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med. U. S. A.* (1949), 71, p. 20.

Wellman. — Combinations of antibiotics in the treatment of infections diseases. *J. A. M. A.*, 147, p. 191.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction..... 13
Indications générales des Anti-Bactériens..... 16
Les Techniques employées..... 30
Les Observations 38
Commentaires sur les Observations..... 68
Conclusions..... 76
Bibliographie..... 81